

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



Краснощечкова Анна Павловна

**Прогнозирование неудач неинвазивной вентиляции
лёгких при гипоксемической острой дыхательной
недостаточности у пациентов с COVID-19**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ярошецкий Андрей Игоревич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Гипоксемическая острая дыхательная недостаточность и ее особенности у пациентов с COVID-19.....	13
1.2. Роль неинвазивной вентиляции лёгких в лечении острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19.....	16
1.2.1. Выбор интерфейса при проведении неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19.....	17
1.2.2. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с COVID-19 при прогрессировании острой дыхательной недостаточности.....	18
1.3. Прогнозирование неудачи неинвазивной вентиляции легких.....	19
1.3.1. Стандартные тесты для прогнозирования неудачи неинвазивной вентиляции легких.....	19
1.3.1.1. КТ-картина легких.....	19
1.3.1.2. Нарушение оксигенации (индекс P_{aO_2}/F_{iO_2}).....	21
1.3.1.3. Нарушение выведения CO_2 (ЧДД, VR, ROX-индекс).....	25
1.3.1.4. Нарушение биомеханики дыхания (дыхательный объем, работа вспомогательных дыхательных мышц).....	26
1.3.1.5. Шкала «хрупкости» пациента.....	27
1.3.1.6. Рекрутабельность и прен-позиция.....	28
1.3.2. Дополнительные возможности, используемые при прогнозировании неудачи неинвазивной вентиляции легких.....	29
1.3.2.1. Электроимпедансная томография легких.....	29
1.3.2.2. Статические петли «давление-объем».....	30

1.3.3.Резюме.....	31
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Характеристика клинических наблюдений.....	32
2.2. Методы исследования.....	38
2.3. Ведение пациентов.....	40
2.3.1. Патогенетическа терапия.....	42
2.3.2. Антикоагулянтная терапия.....	44
2.3.3. Критерии перевода в реанимацию.....	45
2.3.4. Респираторная поддержка.....	46
2.3.5. Поддержка кровообращения.....	50
2.3.6. Заместительная почечная терапия.....	51
2.3.7. Инфузионно-трансфузионная терапия.....	51
2.3.8. Энтеральное питание.....	52
2.3.9. Медикаментозная седация и анальгезия.....	52
2.3.10. Антимикробная терапия.....	53
2.3.11. Другие средства терапии.....	54
2.4. Статистическая обработка материала.....	54
ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧИ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ.....	55
3.1. Нереспираторные предикторы неудачи неинвазивной вентиляции легких.....	55
3.2. Респираторные предикторы неудачи неинвазивной вентиляции легких..	60
3.2.1. Газообмен.....	60
3.2.2. Параметры неинвазивной вентиляции.....	73
3.3. Частота неудачи неинвазивной вентиляции легких	84
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧИ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДИК.....	87
4.1. Электроимпедансная томография легких.....	87

4.2. Оценка биомеханики респираторной системы после неудачи неинвазивной вентиляции легких у интубированных пациентов.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
Приложение А.....	118
Приложение Б.....	119
Приложение В.....	120
Приложение Г.....	121
Приложение Д.....	122
Приложение Е.....	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Острая дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 характеризуется преимущественно легочной дисфункцией и относительно низкой рекрутабельностью альвеол, что обосновывает широкое использование неинвазивных методов респираторной поддержки. Эти методы включают в себя неинвазивную вентиляцию легких, высокопоточную оксигенотерапию через назальные канюли (ВПО) и обычную низкопоточную оксигенотерапию через назальные канюли, ороназальные маски или маски с расходным мешком в зависимости от желаемой фракции кислорода. Наблюдательные исследования и их мета-анализ показали высокую эффективность неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) при острой дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19, вне отделения интенсивной терапии (ОРИТ). Для проведения НИВЛ вне отделения ОРИТ применяют аппараты для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) с низкопоточным кислородом до 15 л/мин. Несмотря на высокую эффективность НИВЛ в профильных отделениях, перспективы от использования НИВЛ в отделении реанимации не так оптимистичны, так как эффективность НИВЛ снижается после неудачи низкопоточной оксигенотерапии или CPAP в профильном отделении. А пролонгирование неэффективной неинвазивной вентиляции легких может отсрочить интубацию трахеи и перевод пациента на инвазивную респираторную поддержку и привести к развитию самоповреждения легких пациентом (P-SILI) при высоком респираторном драйве. Степень легочного повреждения, которое может нанести НИВЛ зависит от настроек аппарата неинвазивной вентиляции легких, интерфейса и исходного состояния легочной ткани, последний пункт особенно важен для пациентов с пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом

(ОРДС). Используя НИВЛ, сложнее добиться протективных параметров вентиляции легких по сравнению с инвазивной вентиляцией легких (ИВЛ), так как все вдохи, их глубину и частоту дыхания инициирует пациент.

Данные о прогнозировании неэффективности НИВЛ на основании оценки биомеханики дыхания с учетом альвеолярного мертвого пространства, работы вспомогательных дыхательных мышц и оценки респираторного паттерна пациента ограничены. Таким образом, прогнозирование неэффективности НИВЛ и предупреждение вентилятор-индуцированного и самоиндуцированного повреждения лёгких у пациентов во время проведения неинвазивной вентиляции легких остается сложной и еще нерешенной проблемой.

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературы показывает, что по проблеме оценки прогноза во время проведения неинвазивной вентиляции легких существует ряд неразрешенных вопросов:

1. Нет четких критериев повреждающих параметров при проведении НИВЛ.
2. Нет четких критериев неэффективности неинвазивной вентиляции легких на основании дынных биомеханики дыхания пациента и газообмена.
3. Не разработаны протоколы для определения прогноза неинвазивной вентиляции легких.
4. Нет исследований о прогнозировании неэффективности неинвазивной вентиляции легких на основании данных электроимпедансной томографии.
5. Нет данных, как изменится биомеханика дыхания пациентов после неудачи неинвазивной вентиляции легких.

Эти вопросы и послужили побудительной причиной настоящего исследования и определили его цель и задачи.

Цель и задачи

Цель исследования - найти предикторы неудачи неинвазивной вентиляции легких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 для снижения риска вентилятор-индуцированного и индуцированного пациентом самоповреждения легких.

Задачи исследования:

1. Определить предикторы неудачи неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19 ассоциированной гипоксемической острой дыхательной недостаточностью на основании оценки расширенных показателей газообмена во время проведения НИВЛ.
2. Определить предикторы неудачи неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19 ассоциированной гипоксемической острой дыхательной недостаточностью на основании оценки расширенных показателей биомеханики дыхания во время проведения НИВЛ.
3. Определить прогностическую значимость показателей электроимпедансной томографии для оценки неудач неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19 ассоциированной гипоксемической острой дыхательной недостаточностью.
4. Изучить биомеханику дыхания пациентов с неудачей неинвазивной вентиляции легких на основании показателей статической петли давление-объем.
5. Разработать алгоритм оценки для прогнозирования неудачи неинвазивной вентиляции легких.

Научная новизна

1. Впервые применён комплексный мониторинг физиологии дыхания и газообмена, включающий оценку оксигенации, вентиляции и биомеханики дыхания, и определены прогностические значения для неудачи неинвазивной вентиляции легких.
2. Впервые разработан алгоритм выявления маркеров неудачи неинвазивной вентиляции легких.
3. Впервые использована электроимпедансная томография (ЭИТ) для оценки вентилятор-индуцированного повреждения лёгких при неинвазивной вентиляции легких.
4. У пациентов с неудачей неинвазивной вентиляции лёгких впервые оценены показатели биомеханики дыхания, включающие оценку статических петель «давление-объем».

Теоретическая и практическая значимость работы

При помощи анализа биомеханики дыхания и газообмена пациентов, получавших неинвазивную вентиляцию легких, разработан алгоритм выявления неэффективности неинвазивной вентиляции легких с целью уменьшить вентилятор индуцированное повреждение легких и самоповреждение легких пациентом.

Разработанные методы прогнозирования исходов неинвазивной вентиляции легких у пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью, ассоциированной с COVID-19, были применены в отделении реанимации для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №4 г. Москвы.

Методология и методы исследования

В период с октября 2020 по май 2021 года на базе кафедры пульмонологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в отделении реанимации для пациентов с коронавирусной инфекцией Университетской Клинической Больницы №4 (УКБ4) г. Москвы было проведено проспективное наблюдательное исследование. Был проведен скрининг 684 пациентов, поступивших в УКБ4 за это время. В исследование было зачислено 80 пациентов, подходящих по критериям включения и прошедших двухчасовой тест переносимости НИВЛ. Данным пациентам проводился комплексный мониторинг биомеханики дыхания и газообмена, выполнялась электроимпедансная томография легких, а в случае неудачи НИВЛ проводилось построение петель давление-объем для определения биомеханики дыхания.

Положения, выносимые на защиту

1. Решение об интубации трахеи в случае неэффективности НИВЛ должно быть принято не позднее первых 48 часов НИВЛ на основании комплексной оценки газообмена и биомеханики дыхания, включающей неинвазивные методы (ROX-индекс, работу вспомогательных дыхательных мышц, капнографию) и инвазивные методы (индекс P_{aO_2}/F_{iO_2} , объем альвеолярного мертвого пространства).
2. У пациентов с гипоксемической ОДН, связанной с COVID-19, можно прогнозировать неудачу неинвазивной вентиляции легких в течение первых 24 часов от ее начала на основании электроимпедансной томографии.

3. В случае неэффективности НИВЛ возможности инвазивной респираторной поддержки крайне ограничены ввиду низкой рекрутабельности альвеол и высокого риска вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Прогнозирование неудач неинвазивной вентиляции лёгких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19» и научные положения, представленные в ней, посвящены поиску предикторов неудачи неинвазивной вентиляции легких для снижения риска развития вентилятор-индуцированного повреждения легких и самоповреждения легких пациентом, что полностью соответствует паспорту специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, пункты паспорта специальности 5. Разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний и 13. Методы и средства мониторинга, поддержания и протезирования жизнеобеспечивающих функций организма.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена четкостью формулирования цели и задач исследования, достаточным объемом выборки пациентов, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований, а также корректным применением методов статистического анализа данных.

Материалы диссертационной работы были представлены на Форуме Анестезиологов и реаниматологов РФ (Санкт-Петербург, 16 октября 2023 г.), на заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов (Москва, 19 апреля 2022 г.) и на XVIII Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 23 мая 2021 г.).

Апробация работы состоялась на межкафедральном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №6 от 27.08.2024).

Личный вклад автора

Автор лично занимался поиском и систематизацией научной литературы по теме исследования. Разработка протокола исследования, а также работа на протяжении всех этапов научного исследования, включая использование электроимпедансной томографии, была проведена автором лично. Автором был выполнен сбор и анализ клинических и лабораторных данных, статистическая обработка результатов. Автор лично осуществил написание и оформление диссертационной работы. В процессе лечения всех пациентов, включенных в исследование, автор принимал активное участие.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 научных работы, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, библиографического указателя, который включает 13 отечественных и 99 иностранных источника, и 6 приложений. Материалы иллюстрированы 22 таблицами (из них 4 в Приложениях), 24 рисунками (из них 1 в Приложениях) и 1 схемой.

ГЛАВА 1. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гипоксемическая острая дыхательная недостаточность и ее особенности у пациентов с COVID-19

«Дыхательная недостаточность (ДН) — состояние организма, при котором либо не обеспечивается поддержание нормального газового состава артериальной крови, либо оно достигается за счет повышенной работы внешнего дыхания и системы кровообращения, приводящей к снижению функциональных возможностей организма, или поддерживается искусственным путем» [1]. При гипоксемической дыхательной недостаточности первично происходит снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) ниже 60 мм рт. ст. в сочетании с нормальным или низким парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови (P_{aCO_2}). Её также называют дыхательной недостаточностью I типа. Это наиболее распространенная форма острой дыхательной недостаточности (ОДН), которая включает в себя большинство острых заболеваний легких [2-4].

Острый респираторный дистресс-синдром является разновидностью острой гипоксемической дыхательной недостаточности [5]. Это остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, вызванное различными факторами как прямого, так и непрямого действия, и приводящими к возникновению ОДН в следствие потери аэрации легочной паренхимы и изменения биомеханики дыхания [6-9]. Берлинские критерии ОРДС включают: острое начало, наличие двусторонних легочных инфильтратов при визуализации органов грудной клетки и гипоксемию, которая не может быть полностью объяснена перегрузкой жидкостью или сердечной недостаточностью. Согласно Берлинским критериям,

выделяют три степени тяжести ОРДС: легкую, среднетяжелую и тяжелую, а ОРДС классифицируют в зависимости от глубины гипоксемии во время инвазивной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР) не менее 5 см вод. ст. [5] (Таблица 1).

Таблица 1 - Классификация тяжести ОРДС.

Легкий	$200 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт.ст.}$ при РЕЕР или CPAP $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$
Среднетяжелый	$100 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт.ст.}$ при РЕЕР $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$
Тяжелый	$PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт.ст.}$ при РЕЕР $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$
Примечание - PaO_2/FiO_2 - отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе, РЕЕР (positive end-expiratory pressure)-положительное давление в конце выдоха, CPAP (continues positive airway pressure) - постоянное положительное давление в дыхательных путях.	

У пациентов с COVID-19 первично возникает преимущественно изолированная острая гипоксемическая дыхательная недостаточность, которая характеризуется низкой рекрутабельностью альвеол и моноорганной (легочной) дисфункцией [10-13]. Несмотря на его соответствие Берлинским критериям, поражение лёгких при COVID-19 носит неспецифический характер, напоминая как интерстициальные заболевания легких (неспецифическую интерстициальную пневмонию или организующуюся пневмонию), так и внебольничную пневмонию [14,15]. И хотя пневмонии при COVID-19 и интерстициальные пневмонии имеют похожую КТ-картину и ряд общих радиологических признаков, таких как матовое стекло, булыжная мостовая и консолидация, это разные состояния, между которыми должна проводиться дифференциальная диагностика с учетом анамнеза и данных клинической картины.

Мультидисциплинарный подход имеет решающее значение для правильного выбора тактики респираторной поддержки. Клиническое состояние пациента может внезапно ухудшиться. Появление хрипов, одышки, тахипноэ, диспноэ, гипоксемии может указывать на прогрессирование пневмонии, ассоциированной с COVID-19, до ОРДС [16,17]. Для ОРДС характерны неоднородные зоны матового

стекла и зоны зависимой консолидации с типичным вентро-дорсальным градиентом распределения на компьютерной томографии [18]. У пациентов с COVID-19 частота прогрессирования от пневмонии до пневмонии с ОРДС колеблется в диапазоне от 3% до 63% в Китае, Японии и Италии. Есть положительная связь между темпом прогрессирования пневмонии и летальностью [19].

В отличие от классического ОРДС, где отличительной чертой является то, что гипоксемия возникает преимущественно в результате коллапса альвеол, развития ателектазов и консолидации с последующим увеличением фракции шунта, а венозное примешивание коррелирует с фракцией неаэрированных легких, у пациентов с пневмонией вследствие COVID-19, напротив, венозное примешивание и PaO_2/FiO_2 не коррелирует напрямую с объемом неаэрированных легких, что говорит о наличии других механизмов гипоксемии. Chiumello и коллеги пришли к выводу, что COVID-19 ОРДС следует рассматривать как «атипичный ОРДС» [20-22].

В начале пандемии выделили одну из характеристик COVID-19 пневмонии - «тихую гипоксемию». Исследователи объясняли ее как несоответствие между тяжестью гипоксемии и отсутствием изменений биомеханики дыхания пациента и, соответственно, отсутствие одышки при низком насыщении артериальной крови кислородом [23,24]. Однако этот феномен может быть объяснен: одышка не возникает, так как нет снижения доставки кислорода. Например, люди в горах, имея артериальную гипоксемию, могут не ощущать одышки, а компенсация будет происходить за счет небольшого повышения минутной вентиляции малозаметной для них самих, а одышка более характерна для гиперкапнической дыхательной недостаточности [25].

1.2. Роль неинвазивной вентиляции лёгких в лечении острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19

Из-за низкой рекрутабельности альвеол неинвазивная вентиляция легких и высокопоточная оксигенотерапия через назальные канюли стали одними из основных методов респираторной поддержки при острой гипоксемической дыхательной недостаточности, ассоциированной с COVID-19.

Два исследования: HENIVOT[26] провели сравнение ВПО против НИВЛ и RECOVERY-RS [27] провели сравнение ВПО и CPAP против низкопоточной оксигенотерапии у пациентов с COVID-19. RECOVERY-RS показало преимущество ВПО и CPAP перед низкопоточным кислородом у пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью средней степени тяжести, что снизило частоту интубации трахеи в этих группах. HENIVOT провело рандомизированное исследование, сравнивающее НИВЛ через шлем и ВПО. Частота эндотрахеальных интубаций была значительно ниже в группе со шлемом, чем в группе с высоким назальным кислородом.

Выбор метода респираторной поддержки должен основываться на глубине гипоксемии и потребности в CPAP. Неинвазивные методы респираторной поддержки показали преимущество перед инвазивной вентиляцией лёгких, [28-32] так как они снижают частоту инфекционных осложнений. Инфекционные осложнения могут часто возникать у пациентов во время проведения искусственной вентиляции легких, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии [33]. Неинвазивную вентиляцию легких успешно применяли у пациентов на фоне иммуносупрессии и до COVID-19 [34-36]. Большинство пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции получали иммуносупрессивную терапию (тоцилизумаб или его аналоги и глюкокортикостероиды), что повышало у них риск развития инфекционных осложнений. Проведение неинвазивной вентиляции легких возможно вне отделения реанимации и интенсивной терапии,

что в условиях пандемии снижало нагрузку на ОРИТ и персонал. Целый ряд наблюдательных исследований продемонстрировал высокий процент успеха НИВЛ вне ОРИТ [37, 38]. На основании этих исследований в 2021 году Cammarota G et al. провели мета-анализ об использовании НИВЛ вне реанимации. Он показал высокий процент успеха (более 70%) [29]. Однако это не касалось пациентов с так называемым «do-not-intubate-order», то есть запретом на интубацию трахеи пациентов пожилого и старческого возраста с высокой коморбидностью. В этой когорте частота успеха НИВЛ не превышала 20%, а летальность достигала 90%.

1.2.1. Выбор интерфейса при проведении неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19

Неинвазивная вентиляция легких, в отличие от инвазивной вентиляции легких, позволяет сохранить привычный образ жизни (чтение газет, самостоятельное питание, общение с родственникам по видеосвязи) и увеличивает комфорт пациента. Однако важным аспектом успеха НИВЛ является правильный выбор интерфейса, а также соответствие интерфейса типу дыхательного аппарата, типу контура и физиологическим параметрам пациента [39, 40]. Существуют разные типы интерфейсов для проведения НИВЛ, которые отличаются своим анатомическим типом: назальная, ороназальная, полнолицевая маска и шлем. Для ОДН целесообразно использовать шлем, ороназальную маску или полнолицевую маску. Назальные маски чаще используют у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью. Шлемы и полнолицевые маски имеют большее мертвое пространство, что необходимо учитывать для избежания дыхания газовой смесью с высоким содержанием CO_2 . Для успешного проведения НИВЛ необходимо соблюдать соответствие колена маски и дыхательного контура, а для шлемов выбирать правильный контур в зависимости от аппарата для проведения НИВЛ. Частой проблемой при проведении НИВЛ становится образование пролежней, для

избежания которого необходимо подбирать правильный размер маски и производить их ротацию [41, 42]. Необходимо учитывать особенности пациента-пациенты с клаустрофобией лучше переносят ороназальные макси, чем шлемы [43]. Был проведен мета-анализ исследований по сравнению шлемов и масок, применение шлемов снижает частоту неудач неинвазивной вентиляции легких [44]. Однако в России использование шлемов не распространено.

1.2.2. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с COVID-19 при прогрессировании острой дыхательной недостаточности

НИВЛ имеет много преимуществ перед инвазивной вентиляцией легких, однако, эффективность НИВЛ при быстром прогрессировании дыхательной недостаточности остается невысокой. В работе Luís Neves da Silva 71% умерших пациентов получали НИВЛ менее 5 дней, что было меньше, чем в группе выживших. Пациенты из группы неудачи были старше и фракция кислорода при использовании НИВЛ у них была выше и росла быстрее, чем в группе успеха. Это может быть связано с тем, что пациенты в группе неудачи имели быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности [45]. Эта теория подтверждается в работе Sarah Williams. У умерших пациентов прошло значительно меньше времени от начала заболевания до госпитализации, и это может отражать более агрессивную воспалительную реакцию и худший прогноз [46].

Эффективность НИВЛ может снижаться у пациентов, которые уже получали СРАР вне отделения интенсивной терапии и были переведены в ОРИТ из-за прогрессирования дыхательной недостаточности. Преимущества НИВЛ в ОРИТ в таких случаях менее очевидны [47]. Более того, НИВЛ может задержать интубацию трахеи и увеличить самоповреждение легких (P-SILI), степень которого зависит от параметров вентиляции, интерфейса и механики респираторной системы [48, 49]. Тем не менее, данные о прогнозировании неэффективности НИВЛ, исходя из

физиологических параметров дыхания, ограничены [50-52]. Пролонгирование неинвазивной вентиляции лёгких при наличии показаний для интубации трахеи и перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких может ухудшать прогноз [53]. Кроме того, отсрочка интубации трахеи до такой степени, когда она выполняется в чрезвычайном состоянии, может увеличить вероятность осложнений, связанных с самой процедурой.

1.3. Прогнозирование неудачи неинвазивной вентиляции легких

1.3.1. Стандартные тесты для прогнозирования неудачи неинвазивной вентиляции легких

Оценка вентилятор-индуцированного повреждения лёгких и P-SILI у пациентов во время проведения неинвазивной вентиляции остается сложной и еще нерешенной проблемой: нет четких критериев повреждающих параметров при проведении НИВЛ. Поэтому прогнозирование неудачи НИВЛ является важной клинической задачей. Ниже приведены стандартные методы для прогнозирования неудачи НИВЛ.

1.3.1.1. КТ-картина легких

Самый простой метод для прогнозирования успеха или неудачи НИВЛ - это провести компьютерную томографию легких. Чем больше процент поражения, тем хуже прогноз. При невозможности выполнения компьютерной томографии легких ее можно заменить рентгенографией органов грудной клетки. Но только

компьютерная томография является «золотым стандартом» для поиска причины острой дыхательной недостаточности [6]. Существует ряд типичных признаков для разных вариантов поражения легких с развитием гипоксемической острой дыхательной недостаточности. КТ-картина у пациентов с COVID-19 неспецифична и похожа на другие вирусные пневмонии с типичной локализацией признаков [54, 55]. Наиболее частым и ранним признаком является феномен матового стекла. Матовое стекло сначала может быть расположено однофокально, но обычно имеет мультифокальное расположение, двустороннюю и периферическую локализацию чаще в нижних дорсальных отделах легких. В областях с матовым стеклом могут визуализироваться расширенные сосуды и бронхоэктазы [56, 57]. КТ-картина может опережать начало первых симптомов. Для прогрессирования COVID-19 характерно увеличение зон матового стекла, возможно утолщение межлобулярных и внутрилобулярных перегородок, что формирует феномен булыжной мостовой. Примерно на 10-й день может появляться консолидация в сочетании с матовым стеклом или без. При тяжелом течении COVID-19 ассоциированной пневмонии может присоединяться острый респираторный дистресс-синдром, который эквивалентен диффузному альвеолярному повреждению [16]. У пациентов с диффузным повреждением и дорсальными ателектазами легкие чаще рекрутабельны, и использование неинвазивной вентиляции легких через шлем или маску или CPAP будет оказывать положительный эффект. Для пациентов с дорсальными ателектазами легких будет эффективна прона-позиция - концепция «мокрой губки» [25]. При наличии только очагового поражения легкие малорекрутабельны, положительное давление в дыхательных путях не будет эффективно. В таких случаях лучше использовать низкопоточную оксигенотерапию или высокопоточную оксигенотерапию.

1.3.1.2. Нарушение оксигенации (индекс P_{aO_2}/F_{iO_2})

Один из маркеров успеха неинвазивной вентиляции - индекс P_{aO_2}/F_{iO_2} и его изменение в динамике. Этот индекс давно используется для определения тяжести повреждения легких. В августе 1967 года в журнале *Lancet* впервые выходит статья, ставшая основополагающей для дальнейшего развития и лечения ОРДС. Группа врачей из Колорадо поделилась своим опытом лечения 12 пациентов с тяжелым повреждением лёгких, их клиническая картина напоминала дистресс-синдром новорожденных, и они описали это как острый респираторный дистресс у взрослых. Они использовали изменения настройки инвазивной вентиляции для увеличения P_{aO_2} , но соотношение P_{aO_2}/F_{iO_2} еще не применяли [58]. В 1989 году P_{aO_2}/F_{iO_2} используют для определения ответа на лечение пациентов с ОРДС [59]. В 1994 году на американо-европейской консенсусной конференции по ОРДС в качестве одного из критериев ОРДС выбирают P_{aO_2}/F_{iO_2} менее 200 мм рт.ст.. Позже этот индекс входит в берлинские критерии определения тяжести ОРДС и широко используется во многих шкалах для оценки как легочного повреждения, так и общего состояния пациента. Преимущество оценки P_{aO_2}/F_{iO_2} заключается в возможности проводить быстрые и частые измерения индекса при низкой стоимости реагентов для анализа. С помощью P_{aO_2}/F_{iO_2} можно легко отслеживать динамику состояния пациента. Данный индекс можно использовать для оценки внутрилегочного шунтирования у тяжелобольных пациентов, когда нет возможности для установки катетера Сван-Ганца [60]. И хотя раньше P_{aO_2}/F_{iO_2} использовали у пациентов во время инвазивной вентиляции легких, его можно применять во время НИВЛ, ВПО, низкопоточной оксигенотерапии (при правильном расчете фракции кислорода во вдыхаемом воздухе) и при дыхании атмосферным воздухом.

Пандемия COVID-19 дала толчок к широкому использованию НИВЛ при низких значениях P_{aO_2}/F_{iO_2} для снижения риска развития инфекционных осложнений у пациентов с иммуносупрессией, вызванной биологической терапией

и глюкокортикостероидами [33]. НИВЛ стали чаще использовать вне отделения реанимации из-за нехватки коек в ОРИТ [37]. До пандемии COVID-19 неинвазивную вентиляцию легких применяли при индексе PaO_2/FiO_2 около 150 мм рт.ст. и ниже у пациентов с ОРДС, внебольничной пневмонией и у пациентов с иммуносупрессией, но ее использование было не таким широким. Например, в исследовании Patel ВК 2016 года, опубликованном в JAMA, у пациентов терапевтической реанимации, которым проводили НИВЛ, PaO_2/FiO_2 на момент включения в исследование составил от 90 до 223 мм рт.ст.. Баллы по шкале APACHE II на момент включения в исследования были 23-30 баллов, что соответствует риску летального исхода от 40% до 73%. В это исследование были включены соматически тяжелые пациенты с онкологическими заболеваниями и пневмонией, вызванной аспирацией или на фоне иммуносупрессии. Для этих пациентов НИВЛ была терапией отчаянья [61]. В 2021 году Bellani и соавторы проводят крупное многоцентровое когортное исследование (Ward-Covid), в которое были включены 31 клинический центр и 798 пациентов с пневмонией на фоне коронавирусной инфекции. Всем пациентам проводили неинвазивную вентиляцию легких вне отделения интенсивной терапии. Целью исследования было найти критерии неудачи неинвазивной вентиляции легких. Из пациентов, госпитализированных в клиники, 10% понадобилась НИВЛ в режиме СРАР через шлем или маску. 37,6% понадобилась интубация трахеи и перевод на инвазивную вентиляцию легких. Общая летальность в когорте составила около 25%. Пациенты из группы неудачи были старше 72 (64-78) года, по сравнению с группой успеха 64 (56-72) $p < 0,001$. У них чаще встречались ишемическая болезнь сердца, злокачественные новообразования и сахарный диабет. День болезни на момент госпитализации не влиял на исход. У пациентов с неудачей PaO_2/FiO_2 в первый день исследования был ниже 122 мм рт.ст. и 198 мм рт.ст. У пациентов из группы неудачи было более низкое соотношение PaO_2/FiO_2 и $PaCO_2$, у них чаще возникало тахипноэ. Неудача НИВЛ была лишь у 18% пациентов с соотношением $PaO_2/FiO_2 > 150$ мм. рт.ст. и у 53% пациентов с соотношением $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм. рт.ст. Авторы предлагают использовать пороговое значение PaO_2/FiO_2 150 мм. рт. ст. для

прогнозирования результата НИВЛ, и возможно использовать его в качестве критерия для решения вопроса о переводе на инвазивную вентиляцию легких [62]. Интересно, что еще в 1989 году в исследовании, проведенном у пациентов с ОРДС, в первый день искусственной вентиляции легких индекс P_{aO_2}/F_{iO_2} был около 150 мм рт.ст., и если на второй день искусственной вентиляции он рос, эти пациенты имели успех ИВЛ, а в группе неудачи P_{aO_2}/F_{iO_2} на второй день снижался до 122 мм рт.ст. [59]. Получается, что первые сутки неинвазивной или инвазивной вентиляции легких критически важны, и если уровень P_{aO_2}/F_{iO_2} увеличится выше 150 мм рт.ст. или не снижается ниже 150 мм рт.ст., успех возможен.

Но, как и любой метод, индекс P_{aO_2}/F_{iO_2} имеет свои ограничения и недостатки. Первая проблема, с которой можно столкнуться - это правильное измерение фракции кислорода во вдыхаемой смеси. Можно точно измерить фракцию во время проведения инвазивной вентиляции, но при измерении фракции кислорода вне герметичного контура аппарата инвазивной вентиляции легких легко допустить ошибку. Особенно сложно точно измерить верную фракцию кислорода во время проведения высокопоточной оксигенотерапии и низкопоточной оксигенотерапии, даже при использовании маски с резервуаром. У пациентов с дыхательной недостаточностью высокий респираторный драйв, активная работа вспомогательных дыхательных мышц и это, в сочетании с недостаточным для обеспечения потребностей пациента потоком, приводит к дополнительному вдыханию атмосферного воздуха и снижению кислорода во вдыхаемом газе [63]. В работе 2020 года сравнили фракцию кислорода в кислородной маске с мешком с помощью портативного анализатора кислорода, введенного в кислородную маску, и по расчетным формулам и таблицам. Ошибка при использовании расчётных формул превышала результат почти в два раза. Такие ошибки могут привести к неправильной интерпретации индекса P_{aO_2}/F_{iO_2} и «утяжелению» состояния пациентов [63]. Измерение индекса P_{aO_2}/F_{iO_2} при дыхании пациента атмосферным воздухом может помочь точно определить индекс у пациентов вне ОРИТ. В статье 2021 года Авдеев и соавторы измеряли индекс при дыхании атмосферным воздухом у пациентов, получавших СРАР-терапию вне

отделения реанимации [30]. Но такой метод мало применим у пациентов с тяжелой степенью дыхательной недостаточности и высоким респираторным драйвом. В крупном рандомизированном исследовании, опубликованном в журнале *Jama*, проводили сравнение ВПО через назальные канюли и НИВЛ через шлем у пациентов с тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточностью, ассоциированной с COVID-19 [26]. Рандомизация и определение индекса PaO_2/FiO_2 в этом исследовании происходила во время использования масок Вентури, что могло исходно дать неверное представление о фракции вдыхаемого кислорода и исходной тяжести ОДН у пациентов. Поэтому, при переходе на НИВЛ через шлем, увеличение PaO_2/FiO_2 можно объяснить правильным измерением FiO_2 в герметичном контуре аппарата, а не рекрутированием легких. Уровень успеха НИВЛ составлял около 70% у пациентов с исходным PaO_2/FiO_2 105 мм рт.ст.. При сравнении с предыдущими исследованиями, где использовали НИВЛ через шлемы, частота интубаций у пациентов с PaO_2/FiO_2 менее 150 мм рт.ст. составила 53%, что в два раза выше, чем в настоящем исследовании [62]. Такое же занижение исходного PaO_2/FiO_2 можно предположить и для группы ВПО.

Вторая проблема - это зависимость результата PaO_2/FiO_2 от фракции кислорода [64]. Индекс PaO_2/FiO_2 , исходя из уравнения альвеолярного газа, будет выше при увеличении FiO_2 , а индекс SpO_2/FiO_2 работает в пределах SpO_2 ниже 97%, потому что при увеличении SpO_2 выше - величина PaO_2 не прогнозируемая [25]. При проведении измерения при спонтанном дыхании атмосферным воздухом риск ошибки минимален, но это не всегда возможно, в зависимости от тяжести дыхательной недостаточности. При искусственной вентиляции легких снижение фракции кислорода до 21% чаще всего невозможно, если только пациент не был переведен на инвазивную вентиляцию легких по внелегочным причинам. Значение PaO_2/FiO_2 варьирует в зависимости от FiO_2 как у пациентов на спонтанном дыхании (при использовании низкопоточного кислорода, высокопоточного или НИВЛ с помощью шлема или маски), так и у пациентов при проведении ИВЛ [65]. Поэтому при оценке индекса PaO_2/FiO_2 необходимо помнить о возможных причинах ошибки измерения и основываться на комплексной оценке состояния пациента.

1.3.1.3. Нарушение выведения CO₂ (ЧДД, VR, ROX-индекс)

Газообмен состоит из двух основных функций: оксигенации и вентиляции. Оксигенация - оценивают по соотношению PaO₂/FiO₂ и SpO₂/FiO₂. Вентиляция - выведение CO₂, включает в себя частоту дыхания, вентиляционное соотношение, альвеолярное мертвое пространство, а также минутную вентиляцию. Измерение частоты дыхания - косвенный показатель выведения CO₂. В своей работе Carreaux G и коллеги проводили измерения ЧДД у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, получавших СРАР-терапию вне отделения реанимации через систему Буссиньяк. Если частота дыхания была 27 раз в минуту и больше - частота интубации трахеи составила более 70%. Если частота дыхания была менее 27 раз в минуту - частота интубации трахеи составила менее 40%. Высокая частота дыхания в этом исследовании говорит о большом альвеолярном мертвом пространстве, потому что PaCO₂ не различалось между группами. Пациентам с большим альвеолярным мертвым пространством необходимо более частое дыхание для выведения CO₂ [66].

Самый точный показатель вентиляции - это вентиляционное соотношение (Ventilatory ratio). $VR = (MV \cdot E_{\text{измеренная}} \times PaCO_{2 \text{ измеренная}}) / (MV \cdot E_{\text{предсказанная}} \times PaCO_{2 \text{ идеальная}})$, где MV·E измеренная - это измеренная минутная вентиляция на выдохе (мл/мин), PaCO₂ измеренное - это измеренное артериальное давление углекислого газа (мм рт. ст.), MV·E предсказанная - минутная вентиляция, рассчитанная как прогнозируемая масса тела × 100 (мл/мин), PaCO₂ идеальный - ожидаемое артериальное давление углекислого газа, устанавливается 37,5 мм рт.ст. (5 кПа) для всех пациентов [67]. У здорового человека этот показатель будет около 1. Повышенное вентиляционное соотношение будет говорить либо об увеличении мертвого пространства легких, либо о повышенной продукции CO₂, либо и то и другое, а также о повышенной минутной вентиляции для поддержания нормального газового состава артериальной крови [68]. Вентиляционное соотношение коррелирует с общим

мертвым пространством, включающим в себя анатомическое и альвеолярное мертвое пространство. Альвеолярное мертвое пространство вычисляется по формуле $V_{dead_{alv}}/V_t = [PaCO_2 - PetCO_2]/PaCO_2$, где $V_{dead_{alv}}$ - альвеолярное мертвое пространство, V_t - дыхательный объем, $PaCO_2$ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, $PetCO_2$ - парциальное давление углекислого газа в конце выдоха [25]. В своей работе С.Н. Авдеев и соавторы использовали вентиляционное соотношение у пациентов с коронавирусной инфекцией во время проведения НИВЛ. Вентиляционное соотношение составило 1,88 в группе неудачи НИВЛ и 1,38 в группе успеха. Это значит, что для поддержания оптимального газового состава артериальной крови пациентам с коронавирусной инфекцией требовалось дышать почти в два раза чаще [30]. ROX индекс используется для отражения вентиляции и оксигенации. Изначально ROX индекс был предложен Ориолом Рока для прогнозирования неудачи ВПО вне ОРИТ [69]. Благодаря своей простой формуле, его легко использовать у постели пациента и нет необходимости в инвазивном анализе газов крови. $ROX \text{ индекс} = SpO_2 / FiO_2 / ЧДД$, где SpO_2 - насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, FiO_2 - фракция кислорода во вдыхаемой смеси, ЧДД- частота дыхательных движений в минуту. В исследованиях [66, 70-72] ROX индекс у пациентов с неудачей НИВЛ составлял менее 4,88. Во время пандемии ROX индекс начали широко использовать как во время проведения ВПО, так и во время НИВЛ.

1.3.1.4. Нарушение биомеханики дыхания (дыхательный объем, работа вспомогательных дыхательных мышц)

Чтобы найти нарушения биомеханики дыхания у пациента во время спонтанного дыхания необходимо: измерить частоту дыхания, дыхательный объем, а также видимую работу вспомогательных дыхательных мышц. Про частоту дыхания написано в пункте 1.3.1.3. Нарушение выведения CO_2 .

У пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью во время проведения НИВЛ необходимо придерживаться дыхательного объема в диапазоне 6-8 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ) [73], как во время проведения инвазивной вентиляции легких. Есть работы, которые позволяют более широкий диапазон дыхательного объема до 9,5 мл/кг [74]. Дыхательный объем выше этих цифр и высокая частота дыхания (30 вдохов минуту и выше) ассоциированы с неудачей НИВЛ [48].

Для измерения работы вспомогательных дыхательных мышц используют шкалу Патрика (приложение А). В 90-х Ward Patrick в составе группы Magdy Younes разработал визуальную шкалу оценки работы вспомогательных дыхательных мышц, где 0 баллов - это отсутствие видимых сокращений шейных мышц, а 5 баллов - сильные сокращения шейных мышц и абдоминальный парадокс [75]. Высокая работа вспомогательных дыхательных мышц ассоциирована с неудачей неинвазивной вентиляции легких.

1.3.1.5. Шкала «хрупкости» пациента

Еще один важный аспект, который необходимо учитывать в выборе метода респираторной поддержки у пациента - это оценка пациента по шкале хрупкости (приложение Б). Хрупкость – это снижение физических и функциональных возможностей организма. Пожилые пациенты более хрупкие и уязвимые ввиду истощения резервов организма [76]. Клиническая шкала хрупкости была разработана в Канаде для исследования здоровья и старения населения [77], но в настоящее время широко используется во многих исследованиях [78]. В исследовании WARd-COVID использовали клиническую шкалу хрупкости для прогнозирования неудач НИВЛ, чем была выше хрупкость пациента и чем сложнее ему было обслуживать себя до госпитализации, тем выше был риск неудачи НИВЛ [62].

1.3.1.6. Рекрутабельность и прон-позиция

Другой важный момент, который может помочь найти пациента, который ответит на НИВЛ - это рекрутабельность. Рекрутабельность - это возможность открытия альвеол в ответ на повышение давления. Основная причина развития гипоксемии - шунт и венозное примешивание [79, 80]. Шунт - это несоответствие вентиляции и перфузии легочной ткани. В зависимости от причины развития шунта мы можем предполагать будут ли легкие пациента рекрутабельны и будет ли НИВЛ эффективна. Если у пациента пневмония с опеченением легочной ткани, то использование положительного давления на выдохе или прон-позиции не принесет эффекта, так как легкие малорекрутабельны и в этом случае будет эффективнее оксигенотерапия [25]. При коллапсе альвеол положительное давление при использовании СРАР, НИВЛ или инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) будет способствовать открытию коллабированных альвеол [81]. При открытии коллабированных альвеол снижается фракция шунта, что способствует регрессу гипоксемии [82]. У пациентов с ожирением происходит экспираторное закрытие мелких дыхательных путей, возникают гравитационнозависимые ателектазы и гипоксемия из-за развития шунта. Использование положительного давления позволяет открыть коллабированные альвеолы и предотвратить экспираторное закрытие мелких дыхательных путей. Также при дорсальных ателектазах, как у пациентов с ожирением, будет работать позиционная терапия, например, использование прон-позиции. Положение пациента в прон-позиции позволяет снизить давление органов средостения на легкие. Для пациентов с ожирением 3 стадии и большим животом лучше использовать положение на боку или сидя, наклонившись вперед [83, 84]. Использование прон-позиции улучшает оксигенацию не только у пациентов с ожирением, но и при наличии дорсальных ателектазов. Она была впервые использована в 1976 году Piehl и Brow, которые сообщили об улучшении оксигенации у пациентов с острой дыхательной недостаточностью [85, 86]. Если оксигенация улучшается в прон-позиции и при

использовании СРАР, то легкие рекрутабельны, возможно наличие дорсальных ателектазов.

1.3.2. Дополнительные возможности, используемые при прогнозировании неудачи неинвазивной вентиляции легких

Для прогнозирования неудачи неинвазивной вентиляции легких возможно использовать дополнительные тесты, такие как электроимпедансная томография легких. Если же неинвазивная вентиляция легких была unsuccessful, и пациент был переведен на инвазивную вентиляцию легких, то при помощи петель давление-объем возможно оценить состояние легочной ткани и проверить предположение о плохой биомеханике дыхания, сделанное на основании тестов, приведенных ранее.

1.3.2.1. Электроимпедансная томография легких

Электроимпедансная томография - это неинвазивный метод, основанный на получении изображения при помощи измерения внутригрудного импеданса с каждым вдохом и выдохом. Изображение формируется из-за разности импеданса на вдохе и выдохе и преобразуется в графический рисунок [87]. Результаты ЭИТ легких сопоставимы с данными компьютерной томографии легких (КТ легких) по визуализации [88, 89]. Но одно из преимуществ ЭИТ легких по сравнению с КТ легких - это легкость в использовании и возможность проведения непрерывного прикроватного мониторинга, а также отсутствие лучевой нагрузки. С помощью ЭИТ у пациентов во время проведения инвазивной или неинвазивной вентиляции легких можно увидеть неравномерность распределения газа при дыхании, зоны задержки вентиляции, выявить пневмоторакс и оценить влияние уровня РЕЕР

(Positive end expiratory pressure - положительное давление конца выдоха) на рекрутирование легких. Неравномерное распределение газа и его маятникообразное движение может быть ассоциировано с вентилятор индуцированным повреждением и самоповреждением легких пациентом [90]. Как до пандемии COVID-19, так и во время, электроимпедансную томографию широко использовали для персонализации параметров вентиляции, большинство исследований были направлены на выбор наилучшего положительного давления в конце выдоха [90-93]. Использование ЭИТ возможно не только у пациентов во время ИВЛ, а также НИВЛ и на фоне спонтанного дыхания [94]. Но исследований во время инвазивной вентиляции легких существенно больше, чем во время спонтанного дыхания. В 2021 году вышло пилотное исследование выбора оптимального уровня СРАР с помощью ЭИТ у пациентов во время проведения НИВЛ по уровню EELW (конечно-экспираторный легочный объем). Измерения Δ EELW после снижения уровня РЕЕР и в прон-позиции или в положении лежа на спине. В группе успеха НИВЛ дельта конечно-экспираторный легочный объем увеличивался, а частота дыхания снижалась [95].

1.3.2.2. Статические петли «давление-объем»

Rahn H. et al. и Fenn W. впервые в 1946 году описали статическую петлю «давление-объем» и стали основоположниками современного анализа респираторной биомеханики [96]. Построение петель давление-объем используют для мониторинга биомеханических свойств легких и подробной оценки податливости респираторной системы во время проведения ИВЛ [97]. Изначально петли использовались у пациентов с ОРДС [98]. Построение петли происходит методом малого потока или методом множественной окклюзии [99, 100]. Построение петли давление-объем еще с 40-х годов используют для оценки биомеханики дыхания и настройки параметров ИВЛ (особенно РЕЕР и

дыхательного объема) [101-106]. На петле давление-объем есть две части, инспираторная и экспираторная, и существуют несколько точек перегиба. Первая между зоной с низкой и высокой податливостью образует нижнюю точку перегиба (НТП) и у здоровых людей равна ФОЕ. Вторая, верхняя точка перегиба (ВТП), между точкой с высокой податливостью и низкой, появляется при перераздувании альвеол. И третья точка расположена уже на экспираторной части петли и носит название экспираторного перегиба (приложение В) [107].

1.3.3. Резюме

К моменту начала проведения исследования критерии прогноза неудачи неинвазивной вентиляции легких на основании расширенной оценки газообмена и биомеханики дыхания у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 остаются неопределенными. Эти физиологические критерии включают в себя параметры оценки оксигенации (соотношения PaO_2/FiO_2 и SpO_2/FiO_2), выведения углекислого газа (вентиляционное соотношение, минутная вентиляция, альвеолярное мертвое пространство), их комплексную оценку (ROX-индекс), а также неинвазивную оценку работы вспомогательных дыхательных мышц пациента и различные параметры респираторного паттерна, измеряемые аппаратом для проведения НИВЛ.

Отсутствие алгоритма оценки неудачи неинвазивной вентиляции легких при прогрессировании ОДН у пациентов с COVID-19 с помощью комплексной оценки оксигенации и вентиляции, включая методы дополнительного мониторинга и оценки респираторного паттерна, послужили побудительной причиной проведения настоящего исследования и определили его цель и задачи.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Материалом данной работы является исследование, проведенное в период с 1 октября 2020 по 31 мая 2021 года в отделении реанимации для пациентов с коронавирусной инфекцией (заведующий - Берестнева В.Г., Соловьев В.В.) Университетской клинической больницы №4 г. Москвы (главный врач – Чернов М.Т.).

Под наблюдением находились пациенты, поступившие за этот период времени в УКБ №4 с респираторной инфекцией, вызванной коронавирусом – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») (n=684). Часть из поступивших в университетскую клинику пациентов (n=564) не подошли по заранее определенным критериям включения, так как большая часть из них (n=319) получала низкопоточную оксигенотерпию (поток кислорода < 15 л/мин) или неинвазивную вентиляцию легких с постоянным положительным давлением (Constant Positive Airway Pressure - CPAP) в комбинации с низкопоточным кислородом вне отделения реанимации (n=241), у нескольких пациентов была исключена коронавирусная инфекция в процессе обследования (n=4) [108,109].

В исследование были включены пациенты (n=120) с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, поступившие в отделение реанимации с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, чья тяжесть состояния требовала применения неинвазивной вентиляции легких. Пациенты, поступившие в отделение реанимации до 1 октября 2020 года и на момент начала исследования получавшие НИВЛ, были исключены (n=8), как и пациенты, подходящие под критерии исключения (n=10). Впоследствии было исключено еще несколько пациентов (n=22), у более половины из них (n=13) была низкая приверженность к лечению с помощью НИВЛ и они подверглись интубации трахеи и переводу на инвазивную вентиляцию легких в течение 24 часов от момента включения в исследование, вторая часть пациентов (n=9) умерли в течение 24 часов от момента

включения. В итоге в исследование были включены пациенты (n=80), поступившие в отделение реанимации с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом средней или тяжелой степени тяжести, ассоциированным с подтвержденной коронавирусной инфекцией, которые получали неинвазивную респираторную поддержку [108,109] (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Блок-схема выбор когорты исследования

Пациентов включали в исследовании если они соответствовали обязательным критериям включения и как минимум одному дополнительному критерию.

Обязательные критерии включения:

1. Подтвержденная инфекция, вызванная COVID-19.
2. Возраст от 18 до 85 лет.
3. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) средней или тяжелой степени тяжести (Таблица 1).

4. Положительный двухчасовой тест переносимости НИВЛ (подробно тест описан в разделе 2.3.4. Респираторная поддержка).

Дополнительные критерии (один или более) включения:

1. Выраженная усталость: субъективное ощущение диспноэ 4 и более баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 1 балл - это максимальный комфорт и 10 баллов - максимальный дискомфорт.
2. Чрезмерная видимая работа вспомогательных дыхательных мышц, оцененная по шкале Патрика 4 и более баллов (Приложение А).
3. $SpO_2 < 92\%$ при использовании низкопоточной оксигенотерапии.

Пациенты исключались из исследования при наличии следующих критериев исключения:

1. Беременность.
2. Первичные заболевания легких, такие как интерстициальные заболевания легких, фиброз, эмфизема легких, рак легких или метастазы рака в легкие.
3. Декомпенсация хронических заболеваний с внелегочными органическими нарушениями (прогрессирование опухоли, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность).
4. Жизнеугрожающие аритмии и/или систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст. с признаками гипоперфузии, несмотря на вазопрессорную поддержку (норэпинефрин в дозе > 2 мкг/кг/мин) на момент поступления в реанимацию.
5. Нарушение сознания (менее 14 баллов по шкале Глазго) на момент поступления в реанимацию.
6. Нарушения глотания, обструкция верхних дыхательных путей.

Возраст включенных в исследование колебался от 44 до 85 ($70,1 \pm 11,2$), при этом большую часть пациентов ($n=65$) составляли лица пожилого и старческого возраста (60 лет и старше), преимущественно мужчины ($n=45$). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в Таблице 2 [108,109].

Индекс массы тела (ИМТ) включенных в исследование пациентов колебался от 20,52 до 44,16 ($30,77 \pm 5,24$). 51% пациентов с ожирением составили мужчины ($n=22$) и 49% женщины ($n=21$). Распределение пациентов по индексу массы тела представлено на Рисунке 2 [108,109].

Таблица 2 - Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст (годы)	Число мужчин, n	Число женщин, n	Всего	
			n *	%
40-49	4	1	5	
50-59	6	4	10	
60-69	11	7	18	
70-79	11	13	24	
80-85	13	10	23	
Итого	45	35	80	100

Примечание - n – абсолютное число.

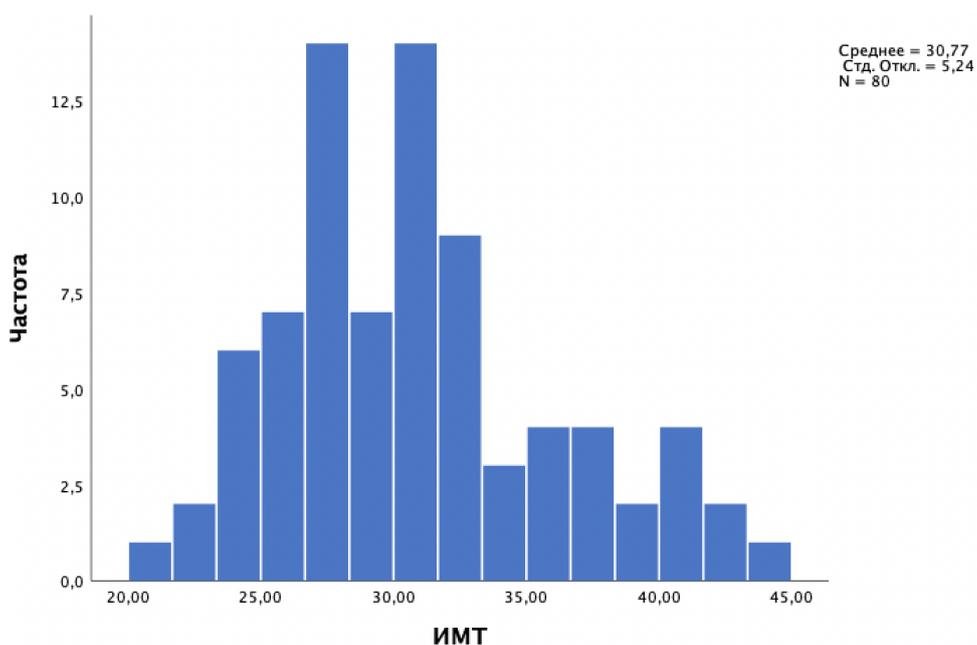


Рисунок 2 - Гистограмма распределение пациентов по индексу массы тела

Большая часть пациентов имели сопутствующие заболевания, подробно они представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания	n=80	%
Гипертоническая болезнь	61	76,3
Сахарный диабет	28	35
Ишемическая болезнь сердца	20	25
Хроническая сердечная недостаточность	6	7,5
Постоянная форма фибрилляции предсердий	14	17,5
Инсульт в анамнезе	5	6,3
Цереброваскулярная болезнь	12	15
Онкологические заболевания в анамнезе	5	6,3
Инфаркт в анамнезе	6	7,5

Мы использовали шкалу Хрупкости для оценки способности пациентов обслуживать себя до госпитализации в стационар. Данная шкала включает в себя от одного до девяти баллов, где 1 балл - это очень крепкие для своего возраста пациенты, которые не только полностью себя обслуживают, но и регулярно занимаются спортом, а 9 баллов - это терминальные пациенты, ожидаемая продолжительность жизни которых менее шести месяцев. Подробно шкала представлена в приложении Б. В нашей работе 61,3% (n=49) имели 4 балла по шкале хрупкости, что означает, что у них были начальные признаки хрупкости, то есть они могли обходиться без посторонней помощи в повседневных делах, но их ежедневная активность была снижена из-за усталости в течение дня. Хрупкость - это многомерный гериатрический синдром, характеризующийся повышенной уязвимостью к различным стрессовым факторам и приводящий к снижению

физиологического резерва и функций организма. Пациенты с неудачей НИВЛ были более ограничены и уязвимы в повседневной жизни до момента госпитализации в стационар. Данные представлены на Рисунке 3 [108,109].

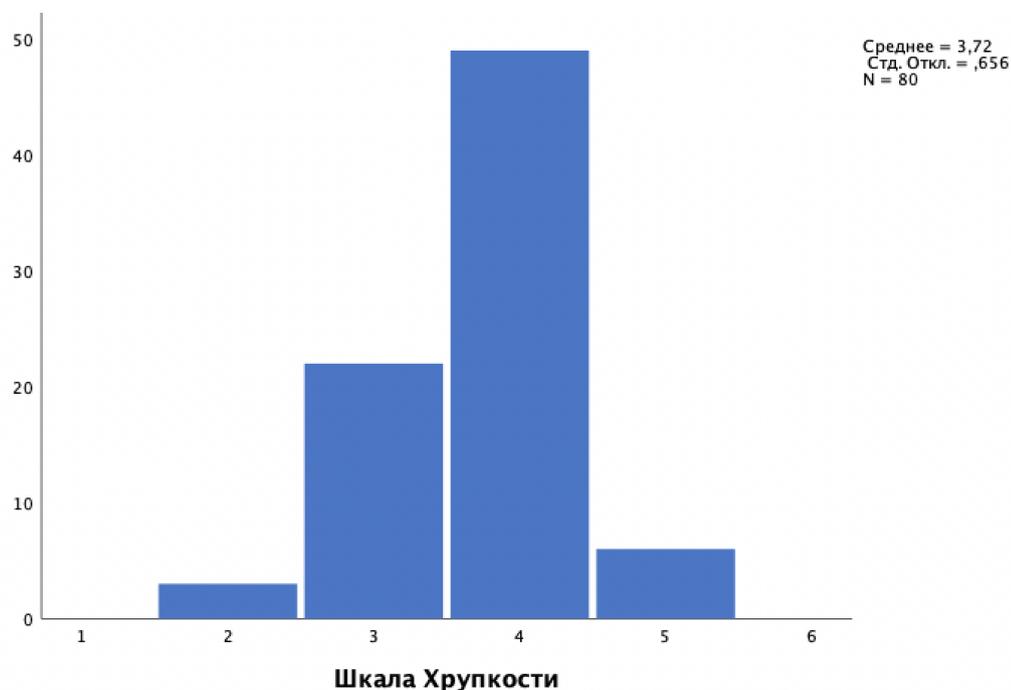


Рисунок 3 - Гистограмма хрупкости

Пациенты, включенные в исследование, имели от 2 до 5 баллов ($3,4 \pm 0,7$) по шкале SOFA в первый день НИВЛ. Большая часть пациентов, включенных в исследование, относились к категории тяжелых пациентов. Учитывая их возраст, ожирение, наличие сопутствующих заболеваний и хрупкость, они не подходили под критерии включения ЭКМО по возрасту или весу [108,109].

2.2. Методы исследования

В соответствии с целью работы и поставленными задачами после поступления пациента с гипоксемической дыхательной недостаточностью в отделение реанимации мы проводили сбор анамнеза и измеряли ряд клинических параметров, необходимых для получения объективных данных в первые сутки. Параметры включали: возраст, рост, вес, ИМТ, дату начала заболевания, дату госпитализации в стационар, дату госпитализации в реанимационное отделение, проводилась ли СРАР-терапия вне отделения реанимации, после этого мы проводили оценку по шкале хрупкости, фиксировали наличие хронических заболеваний и измеряли ряд физиологических параметров (уровень сознания, уровень артериального давления, ЭКГ, частоту сердечных сокращений в минуту, центральное венозное давление, частоту дыхательных движений в минуту, температура тела, SpO₂). Далее, до включения пациентов в исследование, мы проводили двухчасовой тест оценки переносимости НИВЛ. Если результат теста был положительный и не было признаков ухудшения состояния после 2 часов НИВЛ, мы корректировали FiO₂ для достижения целевого SpO₂ более 92% и устанавливали минимальный уровень давления поддержки для достижения выдыхаемого дыхательного объема (Vte) менее 8 мл/кг ИМТ и индекса Тобина <70 (приложение Г). После этого мы проводили следующие измерения в течение 10 минут наблюдения: средняя частота дыхания (RR), утечка воздуха, средний и максимальный выдыхаемый дыхательный объем (Vte), средний пиковый поток на вдохе (PIF), соотношение вдоха к выдоху (I/E), минимальное и максимальное время вдоха (Ti), SpO₂, рассчитывали ROX индекс и оценивали работу вспомогательных дыхательных мышц по шкале Патрика. После этого мы располагали капнограф между маской и дыхательным контуром и просили пациента сделать глубокий выдох до достижения альвеолярного плато, а также измеряли углекислый газ в конце выдоха (PETCO₂). Заключительная серия обследования включала измерение параметров дыхательного паттерна при более высоком (+4 смH₂O) и низком (-4

смH₂O) уровнях поддержки давлением – «проба давления на вдохе»: средний и максимальный дыхательный объем, средний пиковый поток на вдохе, среднее время вдоха, частота дыхания и средняя минутная вентиляция. Все измерения проводились на 1, 3, 5, 7, 10 и 14 дни. После окончательного анализа мы ретроспективно рассчитали показатель НАCOR (приложение Д) в те же дни. После респираторных измерений мы провели анализ газов артериальной крови, рассчитали соотношение артериального парциального напряжения кислорода к фракции кислорода на вдохе (P_{aO_2}/F_{iO_2}), альвеолярное мертвое пространство ($V_{D_{alv}}/V_T$) и вентиляционное соотношение (V_R). Альвеолярное мертвое пространство вычисляют по формуле Бора: $V_{D_{alv}}/V_T = (P_{aCO_2} - P_{ETCO_2})/P_{aCO_2}$. Оно показывает, какая часть легочной ткани не участвует в газообмене [108,109].

У части пациентов (n=43) мы проводили электроимпедансную томографию легких с помощью аппарата PulmoVista 500 (Drager, Германия), измерения проводились на 1, 3, 5, 7, 10, 14 -е сутки от начала неинвазивной вентиляции легких. Пояс ЭИТ устанавливали в 5 межреберье и проводили измерения в течение 15 минут в положении пациента лежа на спине. Для обработки изображения использовали режим автоматического масштабирования. В этом режиме распределение цветовой шкалы изменяется по отношению к базовой линии, которая соответствует концу выдоха и в цветовом эквиваленте имеет черный цвет. Зоны с максимальным изменением импеданса по отношению к базовой линии имеют белый цвет и приходятся на пик вдоха. Зоны с промежуточным изменением импеданса по отношению к базовой линии имеют разные оттенки синего и голубого с насыщенностью цвета в зависимости от степени изменения импеданса. Также с помощью стандартного расчета в режиме диагностики мы рассчитывали зоны региональной задержки вентиляции (regional ventilation delay - RVD). После получения готовых изображений с помощью Adobe Photoshop CS (Adobe, США) мы проводили измерения зон на снимках (в пикселях) и вычисляли ряд параметров. Первое, что мы использовали - это расчет предполагаемой площади «здоровых» легких (S_{LUNG}). Учитывая данные компьютерной томографии легких и ИМТ пациентов, на изображении, полученном с помощью ЭИТ, мы дотраивали

«здоровые» легкие по краям вентилируемых легких и измеряли количество пикселей в них. После этого мы рассчитывали количество пикселей в фактических вентилируемых легких (S_{VENT}). Мы проводили измерение количества пикселей в белых зонах - зонах гиперинфляции и повышенного импеданса (S_{HYPER}). После вычисляли долю вентилируемой легочной ткани ($A_{VENT} = S_{VENT}/S_{LUNG}$) и какую зону занимает область гиперинфляции по отношению к вентилируемым легким ($Z_{HYPER} = S_{HYPER}/S_{VENT}$). Также мы измеряли площадь желтых зон в пикселях. Желтые зоны - это задержки вентиляции ($SRVD$), туда газ поступает с задержкой от начала вдоха. Мы измеряли долю задержек вентиляции по отношению к фактической площади легких ($SRVD/S_{VENT}$). Мы записывали видео с несколькими дыхательными циклами (спокойное дыхание). Далее с помощью записанных видео мы оценивали продолжительность времени существования белых зон (T_{HYPER}) и их продолжительность по отношению к вдоху (T_{HYPER}/T_{INSP}). Последним измерением было отношение площади белых зон к площади вентилируемой легочной ткани ($Strain-vent-индекс = Z_{HYPER}/A_{VENT}$) [110].

У пациентов после неудачной НИВЛ в течение первых 24 часов после интубации измеряли давление плато и рассчитывали движущие давление при ступенчатом повышении уровня РЕЕР 8-10-12-14 смН₂О и ДО 6 мл/кг. Далее увеличивали дыхательный объем на +100 мл и +200 мл при РЕЕР 8 смН₂О. После этого строили статическую петлю давление-объем при РЕЕР 5 и 14 смН₂О и отмечали значения нижней точки перегиба (LIP), податливости линейной части кривой (C_{lin}), верхней точки перегиба (UIP) и статической податливости (C_{stat}) [12].

2.3. Ведение пациентов

Интенсивная терапия проводилась в условиях отделения реанимации для пациентов с коронавирусной инфекцией и включала в себя многокомпонентный

мониторинг физиологических, функциональных, а также лабораторных показателей [111].

Многокомпонентный мониторинг включал:

1. измерение температуры тела;
2. неинвазивный мониторинг артериального давления;
3. измерение центрального венозного давления каждые 4 часа;
4. непрерывная пульсоксиметрия;
5. непрерывный мониторинг ЭКГ;
6. респираторный мониторинг зависел от метода респираторной поддержки. Для неинвазивной респираторной поддержки он включал: частоту дыхания, выдыхаемый дыхательный объем (V_{te}), процент утечки, средний пиковый поток на вдохе (PIF), минимальное и максимальное время вдоха (T_i), использование шкалы Патрика и ROX-index для оценки состояния в динамике. Для инвазивной респираторной поддержки использовали: пиковое давление в дыхательных путях (PIP) среднее давление (MAP), движущее давление (DP) и давление плато (P_{plat}), время вдоха (T_{insp}), соотношение вдоха к выдоху (I:E), податливость (C_{stat}) и сопротивление в дыхательных путях (R), измерение фракции вдыхаемого кислорода (F_{iO_2}) и углекислого газа в конце выдоха ($EtCO_2$);
7. измерение кислотно-основного состояния, электролитов и газов артериальной и смешанной венозной крови и расчет соотношения PaO_2/F_{iO_2} как минимум дважды в день или чаще;
8. клинический и биохимический анализы крови (СРБ, ферритин, креатинин, мочевины, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, общий белок и альбумин, электролиты крови), коагулограмма (стандартные показатели и фибриноген, Д-димер) как минимум дважды в день или чаще;
9. клинический анализ мочи;
10. мониторинг внутривенного или энтерального введения жидкости, контроль суточного диуреза и кумулятивного баланса;
11. проведение компьютерной томографии легких в динамике;
12. проведение электроимпедансной томографии легких в динамике;

13. в случае интубации трахеи построение петель давление-объем.

2.3.1. Патогенетическая терапия

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение согласно актуальным временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации [111]. Большая часть пациентов была госпитализирована со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции и получала глюкокортикостероиды (ГКС) в процессе лечения. Пациенты с легкой и умеренной степенью течения заболевания не получали терапию ГКС. Глюкокортикостероиды использовали как препараты выбора у пациентов с проявлениями цитокинового шторма. Схемы назначения ГКС менялись в процессе разработки новых рекомендаций. В рекомендациях версии 8 и 9 для лечения цитокинового шторма было рекомендовано использовать дексаметазон в дозе 20 мг в сутки с дробным введением каждые 12 или 8 часов или метилпреднизолон 1мг/кг с дробным введением каждые 12 часов, либо 120 мг раз в 8 часов. Приведенные выше дозировки ГКС использовали для лечения в течение 3-4 суток со снижением дозы при клиническом улучшении состояния пациента. Если развивалась трехростковая цитопения, увеличивался уровень СРБ и ферритина и было заподозрено развитие синдрома активации макрофагов, то было рекомендовано использование метилпреднизолона 120-125 мг каждые 6-8 ч или дексаметазона 20 мг каждые 12 часов в течение не менее 3 дней с уменьшением дозы при снижении уровня ферритина на 15% или более. После стабилизации состояния продолжали поддерживающие дозы метилпреднизолона, длительность которых определял лечащий врач в зависимости от клинической картины. В 10 версии временных клинических рекомендаций при лечении цитокинового шторма рекомендовали постепенное снижение дозы ГКС уже после первых суток на 20-

25%, а после 3-4 суток уже на 50%. Лечение при развитии синдрома активации макрофагов существенно не отличалось от прошлых версий [1110].

В нашей клинике проводили лечение согласно клиническим рекомендациям и продолжали введение глюкокортикостероидов при ухудшении состояния и переводе в отделение реанимации. Мы использовали дексаметазон (8-16 мг/сут) или метилпреднизолона (6-12 мг/сут), при наличии у пациента сахарного диабета дозы могли корректироваться на усмотрение лечащего врача. У пациентов, получавших ГКС, проводился тщательный мониторинг развития побочных эффектов и мониторинг присоединения бактериальных инфекций. Для профилактики развития коагулопатии на фоне коронавирусной инфекции ГКС назначались в комбинации с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [111].

Биологическая терапия назначалась в профильном отделении, если при проведении компьютерной томографии легких рентгенологическая картина соответствовала поражению КТ 2-4 или поражение более 50% по данным рентгена и при наличии двух и более дополнительных критериев [111]:

- SpO₂ 93% и ниже и наличие диспноэ;
- Стойкое повышение температуры тела до 38 °С и более длительностью не менее 5 дней или резкое повышение температуры после периода нормализации длительностью от 5 до 10 дней;
- С-реактивный белок более 60 мг/л или увеличение уровне СРБ в 3 раза и более на 8 и далее дни болезни;
- Снижение числа лейкоцитов крови менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$;
- Снижение абсолютного числа лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- При возможности проведения анализов повышение уровня ферритина в крови до 250 нг/мл и более и повышение уровня ИЛ-6 более 40 пк/мл.

В университетской клинической больнице №4 для проведения биологической терапии использовались ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб) в комбинации с ГКС. Дозу биологической терапии выбирали согласно клиническим рекомендациям и рассчитывали на вес пациентов.

Назначение данных препаратов обсуждалось с врачебной комиссией. После использования генно-инженерных биологических препаратов проводился лабораторный контроль через 24 часа и на третьи сутки, а также повторная компьютерная томография легких через 7-10 дней для контроля динамики лечения. Большая часть пациентов поступала в клинику с выраженными симптомами и подходила по критериям назначения терапии. После проведения обследований и выполнения компьютерной томографии легких пациенты получали биологическую терапию в первые 24 часа от момента поступления. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусоной инфекции биологическую терапию использовали в комбинации с глюкокортикостероидами и низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Чаще пациенты получали комбинированную терапию до поступления в отделение реанимации, но при неэффективности терапии возможность применения повторной дозы биологической терапии в отделении реанимации была оставлена на усмотрение врачебного консилиума [111].

2.3.2. Антикоагулянтная терапия

Согласно клиническим рекомендациям, антикоагулянтная терапия в профилактической дозировке назначалась всем госпитализированным в клинику пациентам на все время стационарного лечения. В нашей клинике для проведения антикоагулянтной терапии использовали низкомолекулярные гепарины в стартовой профилактической дозировке. Для пациентов с ожирением (ИМТ более 30) доза была увеличена вдвое, также решение об увеличении дозы антикоагулянтной терапии рассматривалось при высоких рисках развития венозных тромбозных осложнений (ВТО) или уровне D-димера выше 2000 нг/мл. При увеличении дозировки до терапевтической проводился тщательный контроль осложнений, таких как кровотечение и тромбоцитопения. Если пациент до госпитализации в стационар получал таблетированную

антикоагулянтную терапию, то ее продолжали в стационаре. При развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) низкомолекулярные гепарины заменяли на фондапаринукс натрия. Противопоказания к использованию антикоагулянтной терапии были стандартные: все состояния, связанные с риском неконтролируемых кровотечений (например, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в обострении, недавний геморрагический инсульт), иммуноопосредованная ГИТ или циркулирующие антитромбоцитарные антитела в крови. При нарушении функции почек мы проводили коррекцию дозы в зависимости от уровня креатинина [111].

2.3.3. Критерии перевода в реанимацию

Если несмотря на проводимую терапию состояние пациентов продолжало ухудшаться и нарастали явления респираторной недостаточности или присоединялась вторичная инфекция на фоне иммуносупрессии вследствие биологической терапии и терапии глюкокортикостероидами, а также при декомпенсации хронических заболеваний, пациентов переводили в отделение реанимации [111].

Согласно приказу Министерства здравоохранения для перевода в отделение реанимации необходимо наличие как минимум двух из трех приведенных ниже критериев [111]:

- Тахипноэ (частота дыхания более 35 раз в минуту);
- SpO₂ менее 92% несмотря на проводимую оксигенотерапию;
- Нарушение сознания.

Для определения критериев перевода в отделение реанимации в нашей клинике также была использована шкала NEWS 2 (приложение E), при наличии 6 и более баллов должна была быть рассмотрена вероятность перевода в реанимацию. Данная шкала оценивает частоту дыхания, SpO₂ и потребность в

оксигенотерапии, есть ли нарушения сознания, систолическое артериальное давление, ЧСС и температуру тела [111].

2.3.4. Респираторная поддержка

Гипоксемическая дыхательная недостаточность - наиболее частое и опасное для жизни осложнение COVID-19. Выбор метода респираторной поддержки зависит от степени тяжести дыхательной недостаточности. В профильных отделениях терапия гипоксемической дыхательной недостаточности начиналась с низкопоточной оксигенотерапии при снижении SpO₂ до 92% и ниже. Для проведения низкопоточной оксигенотерапии использовали кислородные канюли, лицевую маску или маску с возвратным мешком в зависимости от требуемой фракции кислорода. В Университетской клинической больнице № 4 использовали аппараты неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением (CPAP) вне отделения реанимации в сочетании с низкопоточной оксигенотерапией [108,111].

В качестве терапии первой линии в отделении реанимации у пациентов при неэффективности низкопоточной оксигенотерапии использовали высокопоточную оксигенотерапию (ВПО) через назальные канюли. Преимуществами высокопоточной оксигенотерапии были простота в использовании и большой выбор скорости потока газовой смеси с возможностью повышать фракцию кислорода до 100%. При поступлении пациента в реанимационное отделение для начала ВПО требуется меньше времени, что важно, если пациент находится в тяжелом состоянии. ВПО может быть более комфортной для некоторых пациентов и эффективной даже при тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности [108,111].

Неинвазивная вентиляция легких чаще использовалась как вторая линия терапии при недостаточной эффективности низко- и высокопоточной

оксигенотерапии. Для успешного применения НИВЛ необходимо, чтобы пациент находился в ясном сознании с сохраненным самостоятельным дыханием и мог продуктивно взаимодействовать с персоналом. Нарушение сознания или тяжелая когнитивная дисфункция будут противопоказанием для этого метода респираторной поддержки, также должны быть сохранены кашлевой и глотательный рефлексы для защиты верхних дыхательных путей и профилактики аспирации. Мы избегали использования НИВЛ у пациентов с нестабильной геодинамикой, а также у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения. У пациентов с травмами лицевого скелета, ожогами или пролежнями на лице или при выраженном дискомфорте в процессе использования лицевой маски мы рассматривали другие виды респираторной поддержки. Пациенту должно быть комфортно, поэтому мы обучали пациентов, как правильно снимать и надевать маску для самостоятельного питания или приема жидкости. Также применяли ротацию масок (полнолицевая, ороназальная) и шлемов для неинвазивной вентиляции легких, чтобы избежать образование пролежней и обеспечить максимальный комфорт [108,111].

Неинвазивную вентиляцию легких можно осуществлять с помощью специализированных устройств, предназначенных специально для этой цели, а также универсальных аппаратов искусственной вентиляции легких с возможностью работы в неинвазивном режиме. Однако стоит отметить, что специализированные устройства обычно обеспечивают более эффективное проведение неинвазивной вентиляции легких. В нашей клинике мы использовали как специализированные аппараты, так и аппараты для искусственной вентиляции легких в режиме неинвазивной вентиляции.

Для успешного проведения неинвазивной вентиляции легких мы использовали следующие правила [108,111]:

- если используется стандартный аппарат искусственной вентиляции легких с контуром из двух шлангов и клапаном выдоха, то необходимо применять маски без возможности выдоха воздуха через "колени" маски;

- в случае использования одношлангового контура и аппарата для НИВЛ, если порт выдоха установлен в контуре, маска должна быть без возможности выдоха воздуха через "колени" маски, а при отсутствии порта выдоха с возможностью выдоха воздуха через "колени" маски;
- рекомендуемый процент утечки 30 л/мин, при более низких или высоких значениях необходимо отрегулировать плотность прилегания маски. Если это не помогает и утечка остается высокой - необходимо проверить правильность выбранного размера маски и при несоответствии провести замену.

Использовались заранее определенные критерии для включения в исследование. Мы проводили скрининг пациентов с острой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19, поступивших в отделение реанимации и получавших в профильном отделении оксигенотерапию (15 л/мин через маску с возвратным мешком) или СРАР в сочетании с низкопоточной оксигенотерапией [108]. Мы включали в исследование пациентов с одним и более приведенных ниже критериев:

- усталость;
- чрезмерная работа вспомогательных дыхательных мышц, оцененная по шкале Патрика (4-5 баллов);
- насыщение кислорода в крови (SpO_2) <92%.

В реанимационном отделении проводили тест переносимости НИВЛ: мы переводили пациентов с кислородной терапии или СРАР на неинвазивную вентиляцию с использованием аппарата для НИВЛ (Trilogy 202, Philips Respironics, США) и ороназальной маски на протяжении не менее 2 часов для оценки толерантности пациентов к лечению и потребности в срочной интубации трахеи. Стартовые настройки: (СРАР 8 (8-8) мбар, поддержка давления (PS - Pressure Support) 10 (8-12) мбар, FiO_2 85 (70-100)%). Тест рассматривался положительным при хорошей переносимости НИВЛ в течение 2-х часов и достижении следующих целей [108, 109]:

- увеличение SpO_2 до 92-96%;

- дыхательный объем 10 мл/кг предполагаемого веса тела;
- отсутствие дискомфорта;
- снижение частоты дыхания и видимой работы вспомогательных дыхательных мышц.

Тест считался отрицательным если наблюдались признаки ухудшения:

- усталость, выраженная работа вспомогательных дыхательных мышц (4-5 баллов по шкала Патрика);
- SpO₂ <92% при FiO₂ 100%;
- частота дыхания > 35 в мин;
- нарушение сознания (менее 14 баллов по шкале Глазго).

При включении пациента в исследование дальнейшие изменения параметров НИВЛ, такие как увеличение или уменьшение давления поддержки для обеспечения максимального комфорта и снижения избыточной работы дыхательных мышц, а также изменение фракции вдыхаемого кислорода, оставались за лечащим врачом. Все пациенты, включенные в исследование, находись в прон-позиции не менее 16 часов в сутки. При невозможности нахождения в постели лежа на животе (ожирение - ИМТ более 30) использовалось положение лежа на боку. По мере уменьшения тяжести поражения легких мы постепенно корректировали параметры вентиляции, сначала уменьшая уровень кислорода в смеси (FiO₂), затем уровень давления на вдохе (IPAP, поддержка давления), после чего - уровень положительного конечного дыхательного давления в дыхательных путях (CPAP, EPAP) [108, 109].

В случае неэффективности проводимого лечения и, в частности, неэффективности НИВЛ использовались заранее определенные критерии для интубации трахеи (один и более) [108]:

- SpO₂ менее 92%, в прон-позиции и при использовании FiO₂ 100%;
- усталость, выраженная работа вспомогательных дыхательных мышц (4-5 баллов по шкала Патрика);

- нарушение сознания (менее 14 баллов по шкале Глазго) или возбуждение и неспособность к сотрудничеству с персоналом;
- апноэ;
- развитие жизнеугрожающих аритмий и/или систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст. с признаками гипоперфузии, несмотря на вазопрессорную поддержку (норэпинефрин в дозе > 2 мкг/кг/мин).

После интубации трахеи мы использовали протективные режимы искусственной вентиляции легких (ИВЛ), дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела. Мы оценивали рекрутабельность альвеол для выбора оптимального уровня РЕЕР, подбирая минимальное движущие давление при разных уровнях РЕЕР, и строили инспираторную часть статической петли давление-объем методом малого потока. Изначально устанавливался полностью управляемый режим вентиляции в сочетании с глубокой седацией и миоплегией в течение первых суток, но при стабилизации состояния пациента, роста индекса PaO_2/FiO_2 до 150 мм рт.ст. и выше и отсутствии патологических ритмов дыхания старались перейти на вспомогательные режимы искусственной вентиляции [12, 108].

2.3.5. Поддержка кровообращения

Снижение систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. или снижение среднего артериального давления меньше 65 мм рт. ст. расценивалось как гипотензия. При возникновении данного состояния мы проводили дополнительные обследования для выявления возможных новых очагов инфекции или присоединения бактериальной инфекции, а также для исключения развития септического шока. Также мы проводили эхокардиографию для исключения наличия кардиальной патологии. Перед проведением инфузионной терапии мы выполняли тесты для определения ответа пациента на инфузионную нагрузку, это был тест с пассивным поднятием ног или тест с пробной инфузией 500 мл

кристаллоидов. Для инфузионной терапии использовались сбалансированные растворы кристаллоидов, коллоидные растворы применялись при кровотечении. Пациентам с гипотензией, не связанной с кардиальной патологией, которые имели отрицательные результаты инфузионных тестов, назначали вазопрессорные препараты (норадреналин - препарат первой линии). У пациентов с миокардиальной дисфункцией и снижением сердечного выброса мы использовали добутамин. Целевой уровень среднего артериального давления подбирался индивидуально и зависел от возраста, наличия артериальной гипертензии в анамнезе и признаков гипоперфузии тканей [111].

2.3.6. Заместительная почечная терапия

Заместительную почечную терапию (ЗПТ) использовали при развитии изолированного острого почечного повреждения (ОПП) или ОПП в результате полиорганной дисфункции, декомпенсации хронической почечной недостаточности и септическом шоке [111].

2.3.7. Инфузионно-трансфузионная терапия

В профильном отделении и в отделении реанимации у пациентов во время проведения неинвазивной вентиляции легких физиологические потери жидкости восполнялись перорально. При проведении инвазивной вентиляции легких в условиях медикаментозной седации и миоплегии использовались дополнительные методы для восполнения дефицита жидкости, такие как внутривенное введение сбалансированных кристаллоидных растворов или введение воды через назогастральный зонд. Так как у пациентов в критических состояниях может

развиваться синдром капиллярной утечки, следует с осторожностью подходить к внутривенному введению растворов. Мы использовали рестриктивную тактику инфузионной терапии: объем инфузионной терапии рассчитывался с учетом потерь жидкости и составлял в среднем 10-15 мл/кг/сут. Ежедневно проводилось измерение кумулятивного баланса и суточного диуреза для ведения пациентов в нулевом или отрицательном балансе жидкости [111].

2.3.8. Энтеральное питание

Мы старались использовать энтеральное питание у пациентов в отделении реанимации. Пациенты, получавшие неинвазивную вентиляцию легких, могли пить и питаться самостоятельно или с помощью персонала клиники. Оральные нутритивные добавки добавляли только при снижении потребляемого калоража более чем на 50% от должного уровня. Если пациент не мог питаться самостоятельно, рассматривалась возможность установки назогастрального зонда для проведения дополнительного питания. Питание через зонд было дробным с использованием полуэлементных смесей. Целевыми значениями калоража было 25-30 ккал/кг и белок 1,5 г/кг. При непереносимости энтерального питания мы использовали парентеральное [111].

2.3.9. Медикаментозная седация и анальгезия

Мы использовали внутривенную седацию у пациентов с возбуждением или выраженным дискомфортом. Из препаратов применялся пропофол в дозе 0,3-4 мг/кг/ч до уровня Ричмондской шкалы возбуждения-седации (RASS) -1-2 балла. Мы не назначали морфин для седации из-за риска развития депрессии дыхательного центра. Пациенты, получавшие седацию и находящиеся в про-

позиции, требовали повышенного контроля из-за риска апноэ и аспирации. Мы также использовали пропофол для седации пациентов, получавших инвазивную вентиляцию легких [111].

2.3.10. Антимикробная терапия

Пациентам в отделении реанимации проводили постоянный мониторинг развития вторичной бактериальной инфекции, так как большинство из них получали биологическую терапию и глюкокортикостероиды. В случае присоединения нозокомиальной инфекции выбор антибактериального препарата проводился на основании данных микробиологического мониторинга нашего отделения, результатах посевов и с учетом предшествующей антибактериальной терапии, если ее использовали.

Антибактериальная терапия назначалась, если были убедительные признаки наличия бактериальной инфекции, такие как:

- симптомы воспаления тканей (покраснение, припухлость, жар, боль), наличие лейкоцитов или микроорганизмов в обычно стерильных жидкостях организма, прободение полого органа [112];
- повышение уровня прокальцитонина более 0,5 нг/мл;
- повышение лейкоцитов в крови выше $12 \times 10^9/\text{л}$;
- повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%.

Мы не использовали шкалу CPIS, так как почти все пациенты получали биологическую терапию до поступления в реанимационное отделение. Назначения антибактериальных препаратов были согласованы с клиническим фармакологом [111].

2.3.11. Другие средства терапии

Для симптоматического лечения мы использовали жаропонижающие препараты при повышении температуры тела более 38,5 °С, муколитические и бронхолитические препараты, противокашлевые препараты и препараты для лечения ринита.

2.4. Статистическая обработка материала

Описательная статистика включала пропорции для категориальных переменных и медианы (межквартильный размах) для непрерывных переменных. Никаких добавлений в отношении отсутствующих данных не производилось. Чтобы оценить различия между группой успеха НИВЛ и группой неудачи НИВЛ, мы использовали U-критерий Манна-Уитни для непрерывных переменных и точный критерий Хи-квадрат или Фишера для категориальных переменных. Мы провели ROC-анализ для прогнозирования неудачи НИВЛ в случае значительных различий между группами. Мы использовали тест Фридмана для определения динамики переменных внутри группы. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Статистический анализ проводился с использованием SPSSStatistics версии 27.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).

ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧИ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

3.1. Нереспираторные предикторы неудачи неинвазивной вентиляции легких

Мы провели скрининг 684 пациентов, поступивших в Университетскую клиническую больницу №4, для участия в исследовании и включили в исследование 80 пациентов, данные представлены на Рисунке 1. Частота неудач неинвазивной вентиляции легких составила 71,3% (n=57), мы провели анализ данных для выявления причин неудач неинвазивной вентиляции легких. Исходные демографические данные, а также сопутствующие заболевания всех пациентов в подгруппах с успехом НИВЛ и неудачей НИВЛ приведены в Таблице 4 [108].

Таблица 4 - Демографические данные и сопутствующие заболевания в первый день поступления в ОРИТ

	Все пациенты (n=80)	Удача НИВЛ (n=23)	Неудача НИВЛ (n=57)	p
Демографические данные				
Возраст, годы	71,5 [62,0-80,0]	62,0 [58,0-71,0]	73,0 [66,5-81,5]	0,005
Мужчины, n (%)	54 (56,3)	12 (52,2)	33 (57,9)	0,412
ИМТ, кг/м ²	30,1 [26,9-33,5]	31,1 [26,9-35,3]	30,1 [27,0-33,2]	0,404
Клиническая Шкала Хрупкости, баллы	4 (3-4)	3 (3-4)	4 (4-4)	0,001
День болезни на момент поступления в ОРИТ, дни	14,0 [9,3-18,0]	11,0 [8,0-14,0]	15,0 [10,5-20,0]	0,005

Продолжение Таблицы 4

День от госпитализации до поступления в ОРИТ и начала НИВЛ, дни	6,0 [2,0-12,0]	4,0 [1,0-6,0]	8,5 [4,0-13,0]	0,007
СРАР вне ОРИТ, n (%)	24 (30,0)	2 (8,7)	22 (38,6)	0,008
Продолжительность СРАР вне отделения ОРИТ до начала НИВЛ, дни	6,0 [3,3-11,0]	4,0 [3,0-4,0]	7,0 [3,8-11,5]	0,304
Сопутствующие заболевания, n (%)				0,751
Гипертоническая болезнь	61 (76,3)	18 (78,3)	43 (75,4)	
Сахарный диабет	28 (35,0)	7 (30,4)	21 (36,8)	
Ишемическая болезнь сердца	20 (25,0)	6 (30,4)	14 (24,6)	
ХСН	6 (7,5)	1 (4,3)	5 (8,8)	
Фибрилляция предсердий	14 (17,5)	3 (13,0)	11 (19,3)	
Инсульт в анамнезе	5 (6,3)	2 (8,7)	3 (5,3)	
Цереброваскулярная болезнь	12 (15,0)	3 (13,0)	9 (15,8)	
Онкология в анамнезе	5 (6,3)	1 (4,3)	4 (7,0)	
Инфарк в анамнезе	6 (7,5)	0 (0)	6 (10,5)	
Прием ингибиторов АПФ или БРА, n (%)	63 (78,8)	18 (78,3)	45 (78,9)	0,873
Шкала SOFA, баллы	4 [3-4]	3 [2-4]	4 [3-4]	0,001
Примечание - ИМТ: индекс массы тела; ОРИТ: отделение реанимации и интенсивной терапии; НИВЛ: неинвазивная вентиляция легких; СРАР: постоянное положительное давление в дыхательных путях; ХСН: хроническая сердечная недостаточность; АПФ: ангиотензинпревращающий фермент; БРА: блокатор рецепторов ангиотензина; SOFA: последовательная оценка органной недостаточности.				

Пациенты с последующей неудачей НИВЛ на момент включения были старше 62 (58,0-71,0) года в группе успеха и 73 (66,5-81,5) года в группе неудачи НИВЛ ($p=0,005$), они имели более высокий балл по шкале хрупкости 4 (4-4) балла в группе неудачи и 3 (3-4) в группе успеха ($p=0,001$). Оценка клинической хрупкости на момент включения представлена на Рисунке 4. Пациенты, имевшие более длительную продолжительность заболевания до госпитализации в УКБ№4

15 (10,5-20,0) дней болезни в группе неудачи и 11 (8-14) дней в группе успеха НИВЛ ($p=0,005$). У пациентов из группы неудачи время от госпитализации в стационар до перевода в отделение реанимации составило 8,5 (4,0-13,0) дней, против 4 (1,0-6,0) дней в группе успеха НИВЛ ($p=0,007$). Пациенты в группе неудачи НИВЛ чаще получали СРАР-терапию за пределами отделения интенсивной терапии (38,6% против 8,7% $p=0,008$). Индекс массы тела, пол пациентов, а также сопутствующие заболевания не различались между группами успеха и неудачи неинвазивной вентиляции легких и не влияли на прогноз [108].

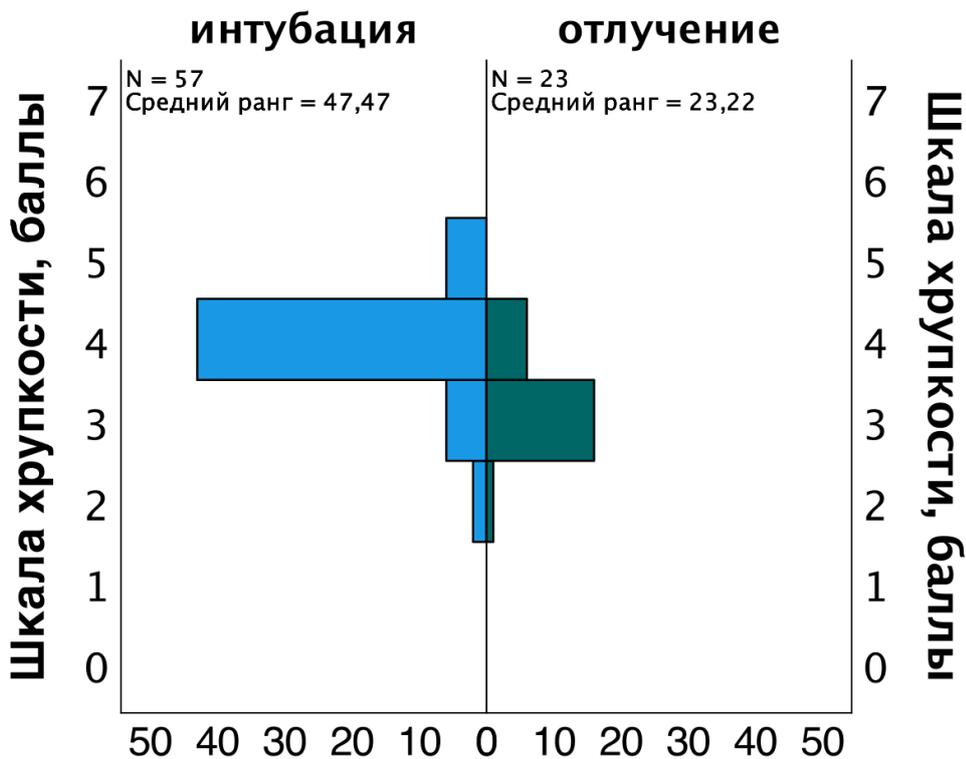


Рисунок 4 - Оценка по шкале Хрупкости в группах успеха НИВЛ (зеленый) и неудачи НИВЛ (синий)

При поступлении в отделение реанимации измерялись лабораторные показатели: пациенты в группе неудачи НИВЛ имели более низкие показатели лимфоцитов $0,4 (0,2-0,7) \cdot 10^9/\text{л}$, против $0,7 (0,5-0,8) \cdot 10^9/\text{л}$ в группе успеха ($p=0,008$), а также более высокий уровень креатинина $92,2 (80,4-112,1) \text{ мкмоль/л}$, против $75,3$

(68,8-89,0) мкмоль/л ($p=0,002$). Остальные лабораторные показатели не различались между группами, подробные данные представлены в Таблице 5 [108].

Таблица 5 - Лабораторные показатели в первый день поступления в ОРИТ

	Все пациенты (n=80)	Удача НИВЛ (n=23)	Неудача НИВЛ (n=57)	p
Лабораторные показатели				
Лейкоциты, 10^9 /л	11,2 [6,8-14,1]	9,3 [5,8-13,9]	11,7 [8,4-14,8]	0,260
Лимфоциты, 10^9 /л	0,5 [0,3-0,7]	0,7 [0,5-0,8]	0,4 [0,2-0,7]	0,008
D-димер, мкг/мл	1281 [446-2147]	1070 [529-1910]	1367 [412-2593]	0,658
Фибриноген, г/л	5,2 [3,8-7,7]	5,1 [3,5-7,0]	5,6 [4,2-7,9]	0,483
Креатинин, мкмоль/л	85,8 [72,7-104,5]	75,3 [68,8-89,0]	92,2 [80,4-112,1]	0,002
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1082 [780-1537]	819 [703-1310]	1207 [875-1597]	0,116
C-реактивный белок, мг/л	37,0 [12,1-92,4]	32,2 [12,3-135,7]	42,0 [11,9-92,4]	0,807

Пациентам выполняли компьютерную томографию легких перед поступлением в отделение реанимации. Поражение легких определяли как долю инфильтратов в легких, включая затемнения на компьютерной томографии по типу «матового стекла», участки утолщения междольковых перегородок по типу «бульжной мостовой» и уплотнения на компьютерной томографии высокого разрешения, по отношению ко всему объему легких. Консолидацию легких определяли как соотношение объема консолидации легких к объему легочных инфильтратов. У пациентов в группе неудачи НИВЛ был больший процент поражения легочной ткани 86,0 (76,5-91,5) % по сравнению с 75,0 (70,0-86,0) % в группе успеха ($p=0,003$). Однако процент консолидации легочной ткани не имела

статистически значимого различия между группами: 7,0% и 4,0%, данные представлены в Таблице 6 [108].

В отделении реанимации мы использовали препараты, включенные во временные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных с COVID-19 Министерства Здравоохранения Российской Федерации, изданные на тот момент (версии 8-10). Лечение не различалось между группами успеха и неудачи НИВЛ. Все пациенты получали глюкокортикостероиды (дексаметазон 8-16 мг в сутки или метилпреднизолон 1 мг/кг в сутки), антикоагулянтную терапию (эноксипарин натрия 1 мг/кг в сутки). Антицитокиновая терапия проводилась до поступления в ОРИТ, 67 пациентов (83,8%) получали тоцилизумаб и 13 пациентов (16,2%) олокизумаб.

Общий показатель успеха за пределами отделения интенсивной терапии для обычного кислорода и СРАР составил 78,6% (440 из 560 пациентов) результаты представлены на Рисунке 1 [108].

Таблица 6 - Компьютерная томография легких в первый день поступления в ОРИТ

	Все пациенты (n=80)	Удача НИВЛ (n=23)	Неудача НИВЛ (n=57)	p
Компьютерная томография легких				
Доля поражения легких, %	84,5 (74,0-90,0)	75,0 (70,0-86,0)	86,0 (76,5-91,5)	0,003
Доля консолидация легочной ткани, %	6,0 (4,0-8,0)	4,0 (3,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	0,072

3.2. Респираторные предикторы неудачи неинвазивной вентиляции легких

3.2.1. Газообмен

В Таблицах 7 и 8 представлены параметры газообмена на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й и последний день НИВЛ у всех пациентов. Последний день неинвазивной вентиляции легких - это день перед отлучением от НИВЛ в группе успеха или день перед интубацией трахеи и переводом на инвазивную вентиляцию легких в группе неудачи.

PaO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови, достоверно различалось между группами уже в первый день исследования, третий и последний день. Чем ниже было давление кислорода, тем хуже был ожидаемый прогноз. FiO_2 - фракция вдыхаемого кислорода, достоверно различалась между группами на протяжении всего исследования и увеличивалась в группе неудачи НИВЛ. PaO_2/FiO_2 , соответствующий среднетяжелому и тяжелому ОРДС в группе неудачи НИВЛ 90,0 (69,9-120,1) мм рт. ст. и 130,8 (92,0-230,0) мм рт. ст. в группе успеха НИВЛ ($p < 0,001$) и рос на протяжении всего лечения в группе успеха, Рисунок 5 [108].

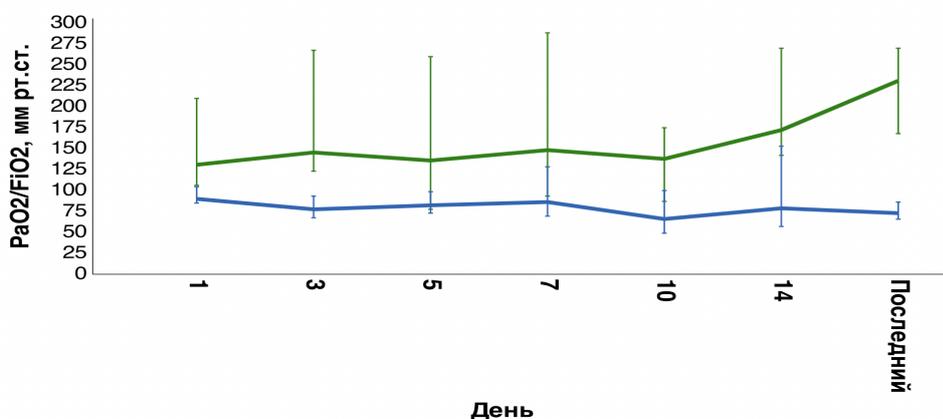


Рисунок 5 - Динамика изменения PaO_2/FiO_2 по дням

Примечание - зеленая линия - группа успеха НИВЛ, синяя линия - группа неудачи НИВЛ

Таблица 7- Газообмен и работа дыхательных мышц на 1-7 день

		День 1	День 3	День 5	День 7
PaO ₂ , мм рт.ст.	У	94,0** [73,0-134,0]	87,0 [§] [79,0-121,0]	76,5 [65,8-85,0]	89,0 [67,5-127,0]
	Н	73,0 [65,0-96,5]	66,0 [59,0-78,5]	69,5 [62,0-80,5]	69,0 [61,0-85,0]
FiO ₂ , %	У	75 [50-95]*	60 [45-70] [§]	60 [34-78] [§]	60 [45-73]**
	Н	85 [78-100]	85 [75-100]	83 [74-100]	80 [70-95]
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	У	130,8 [§] [92,0- 230,0]	145,5 [§] [112,9- 280,0]	135,8* [82,9- 236,4]	148,3* [96,7- 244,2]
	Н	90,0 [69,9-120,1]	77,5 [62,6-102,1]	82,4 [71,8-103,4]	86,3 [69,4-128,3]
SpO ₂ , %	У	98 [96-99] [§]	97 [95-99] [§]	95 [94-97]	96 [94-98]
	Н	95 [92-96]	93 [91-95]	95 [92-96]	95 [92-98]
SpO ₂ /FiO ₂ , %	У	128,0** [104,2- 198,0]	166,7 [§] [135,7- 220,0]	151,7** [115,9- 233,1]	161,7** [129,8- 211,1]
	Н	109,4 [95,5- 123,1]	109,4 [93,0- 124,7]	114,0 [95,0-125,5]	118,8 [104,2- 135,7]
ЧДД, минута-1	У	27,0 [24,0-33,0]	25,0 [§] [19,0-27,0]	24,5 [18,5-28,3]	21,0 [19,0-25,5]
	Н	28,0 [24,0-31,0]	30,0 [25,0-32,0]	27,5 [24,0-30,0]	27,0 [24,0-28,0]
ROX индекс, еденицы	У	4,75* [3,80-6,62]	7,05 [§] [5,61-10,76]	6,44 [§] [4,87-9,11]	8,08** [5,33- 9,72]
	Н	4,08 [3,42-4,96]	3,79 [2,92-4,65]	4,12 [3,57-5,52]	4,40 [3,86-5,89]
P _{ET} CO ₂ , мм рт.ст.	У	25,0 [§] [18,0-29,0]	25,0 [§] [21,0-27,0]	23,5* [18,0-27,3]	22,0 [15,0-25,5]
	Н	17,0 [14,0-21,5]	15,5 [14,0-20,7]	18,0 [12,5-20,5]	19,0 [13,0-24,0]
PaCO ₂ , мм рт.ст.	У	37,0* [34,0-40,0]	39,0* [35,0-43,0]	39,0 [36,0-40,0]	37,0 [34,5-40,0]
	Н	35,0 [32,0-38,0]	35,5 [33,0-38,0]	38,0 [32,0-41,3]	37,0 [37,0-39,0]
VD _{alv} /VT	У	0,36 [§] [0,28-0,47]	0,39 [§] [0,28-0,47]	0,42 [0,38-0,52]	0,45 [0,34-0,57]
	Н	0,52 [0,41-0,61]	0,55 [0,41-0,64]	0,51 [0,41-0,67]	0,50 [0,37-0,62]
VR, единицы	У	2,91 [2,03-3,76]	2,26 [1,86-3,10]	2,48 [1,94-3,35]	2,04 [1,62-2,68]
	Н	2,58 [2,17-3,26]	2,89 [2,33-3,59]	2,73 [1,74-3,05]	2,48 [2,10-3,13]

Продолжение Таблицы 7

Шкала Патрика, баллы	У	1,0 [0,0-2,0] [§]	0,0 [0,0-1,0] [§]	1,0 [0,0-2,0] [§]	0,0 [0,0-2,0] [*]
	Н	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [1,8-3,0]	2,0 [1,0-2,0]

Примечание - У - группа успеха НИВЛ, Н - группа неудачи НИВЛ, ЧДД - частота дыхательных движений в минуту. * р-значение <0,05, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. ** р-значение <0,01, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. § р-значение <0,001, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ.

Таблица 8 - Газообмен и работа дыхательных мышц на 10-последний день НИВЛ

		День 10	День 14	Последний день НИВЛ
Газообмен				
РаО ₂ , мм рт.ст.	У	74,0 [66,0-78,0]	77,0 [66,5-95,3]	84,0 [§] [75,0-107,0]
	Н	66,0 [61,0-80,0]	67,0 [51,5-87,5]	68,0 [58,5-81,0]
FiO ₂ , %	У	45 [43-75]**	48 [34-50]*	45 [35-50] [§]
	Н	100 [75-100]	70 [65-93]	80 [70-95]
РаО ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	У	137,8* [106,6-169,7]	172,2 [142,6-252,5]	231,1 [§] [162,2-280,0]
	Н	66,0 [62,0-100,0]	78,8 [61,4-133,1]	73,0 [60,9-103,9]
SpO ₂ , %	У	95 [94-98]*	96 [95-98]	97 [95-98] [§]
	Н	93 [88-94]	94 [93-95]	94 [91-96]
SpO ₂ /FiO ₂ , %	У	208,9** [132,0-225,4]	203,6* [193,0-290,3]	218,9 [§] [192,0-256,1]
	Н	94,0 [90,0-117,3]	135,7 [101,7-146,1]	95,0 [91,0-116,3]
ЧДД, минута-1	У	24,0 [22,5-29,0]	24,0 [18,5-29,5]	23,0 [§] [19,0-25,0]
	Н	30,0 [21,0-35,0]	24,0 [18,5-28,0]	28,0 [25,0-33,5]
ROX индекс, единицы	У	7,62** [5,08-9,51]	9,60* [7,03-13,21]	10,16 [§] [7,60-12,36]
	Н	3,35 [2,67-4,56]	5,76 [4,42-6,75]	2,79 [3,52-4,63]
P _{ЕТ} CO ₂ , мм рт.ст.	У	20,0* [16,5-23,5]	21,5 [16,5-24,3]	25,0 [§] [21,0-27,0]
	Н	14,0 [11,0-18,0]	17,0 [12,0-17,5]	15,0 [13,0-18,0]
РаСО ₂ , мм рт.ст.	У	39,0 [31,0-44,5]	37,8 [30,1-42,8]	39,0 [37,0-42,0]
	Н	34,0 [32,0-40,0]	42,0 [29,8-51,0]	36,0 [33,0-41,0]

Продолжение Таблицы 8

VDalv/VT	У	0,51 [0,38-0,53]	0,44* [0,38-0,49]	0,39 [§] [0,36-0,43]
	Н	0,57 [0,50-0,66]	0,57 [0,53-0,69]	0,57 [0,51-0,65]
VR, единицы	У	2,58 [2,21-3,26]	2,64 [2,07-3,00]	2,13** [1,79-2,96]
	Н	2,96 [1,91-3,55]	2,81 [1,56-3,64]	2,99 [2,33-3,88]
Шкала Патрика, баллы	У	1,0 [0,0-1,5]**	0,5 [0,0-1,8]*	0,0 [0,0-0,0] [§]
	Н	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,5]	3,0 [2,0-4,0]

Примечание - У - группа успеха НИВЛ, Н - группа неудачи НИВЛ, ЧДД - частота дыхательных движений в минуту. * р-значение <0,05, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. ** р-значение <0,01, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. § р-значение <0,001, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ.

Все приведенные данные ROC-анализа в этом разделе мы измеряли на 3-й день (примерно через 48 часов после начала НИВЛ) от начала НИВЛ. ROC-анализ показал, что $PaO_2/FiO_2 < 112$ мм рт.ст. (Чувствительность 85%, Специфичность 83%, площадь под кривой 0,90 (95% ДИ 0,93-0,97), $p < 0,001$) на 3-й день, будет предиктором неудачи НИВЛ, Рисунок 6 [108].

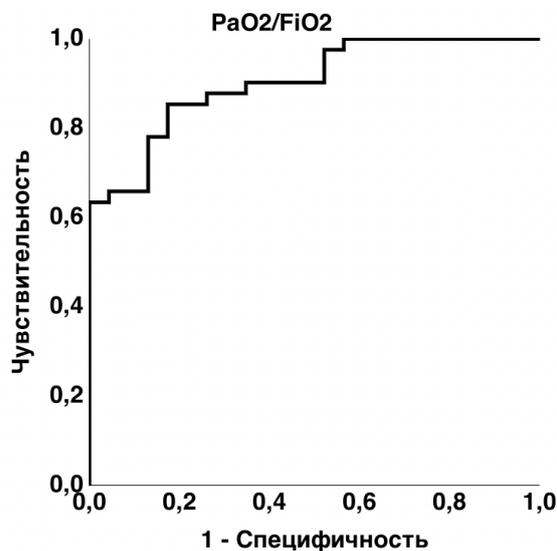


Рисунок 6 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 ч на основании PaO_2/FiO_2 (ROC-кривые)

SpO_2 - насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, достоверно различалась только в первый, третий и последний день НИВЛ. Плохая прогностическая значимость SpO_2 была связана с увеличением фракции кислорода

при снижении SpO_2 менее 92%, так как целевая сатурация была более 92%, а фракция кислорода достоверно различалась между группами в течение всего исследования. Именно поэтому показатель SpO_2/FiO_2 более надежен и может лучше отражать объективное состояние пациента, а также моделировать прогноз. Показатель SpO_2/FiO_2 имел достоверные различия между группами успеха и неудачи во все дни исследования, Рисунок 7 [108].

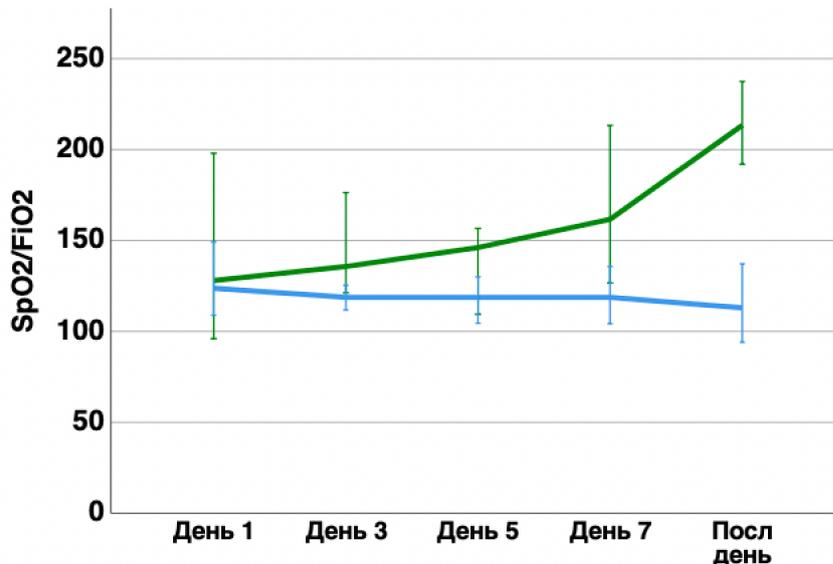


Рисунок 7 - Динамика изменения SpO_2/FiO_2 по дням

Примечание - зеленая линия - группа успеха НИВЛ, синяя - группа неудачи НИВЛ.

ROC-анализ показал, что $SpO_2/FiO_2 < 132,8$ (Чувствительность 85,4%, Специфичность 82,6%, площадь под кривой 0,907 (95% ДИ 0,835-0,978)), $p < 0,0001$ на 3-й день, будет предиктором неудачи НИВЛ, Рисунок 8. Благодаря хорошей прогностической значимости при правильной методологии индексы SpO_2/FiO_2 и PaO_2/FiO_2 могут быть взаимозаменяемыми [108].

Частота дыхательных движений, будучи довольно высокой, не различалась в первый день между группами успеха и неудачи, достоверные отличия были получены на 3 день НИВЛ 25,0 (19,0-27,0) в группе успеха и 30,0 (25,0-32,0) в группе неудачи ($p < 0,001$), и в последний день 23,0 (19,0-25,0) в группе успеха, 28,0 (25,0-33,5) в группе неудачи ($p < 0,001$). Снижение частоты дыхания в минуту было ассоциировано с благоприятным прогнозом, Рисунок 9 [108].

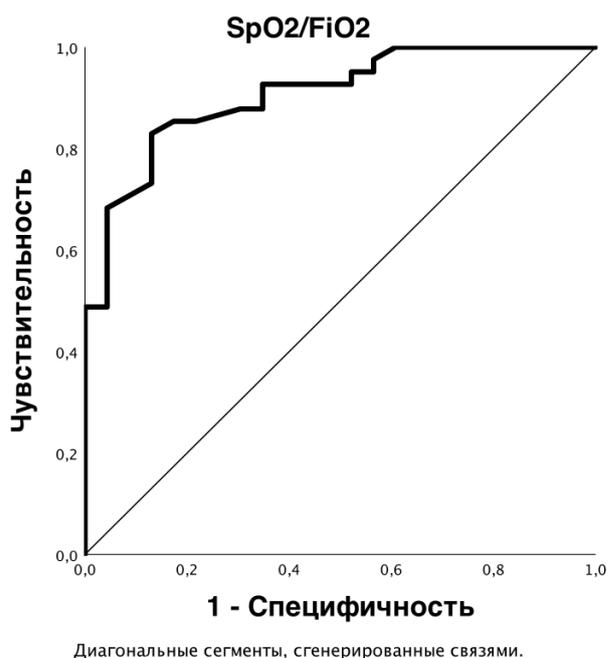


Рисунок 8 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 ч на основании индекса SpO₂/FiO₂ (ROC-кривые)

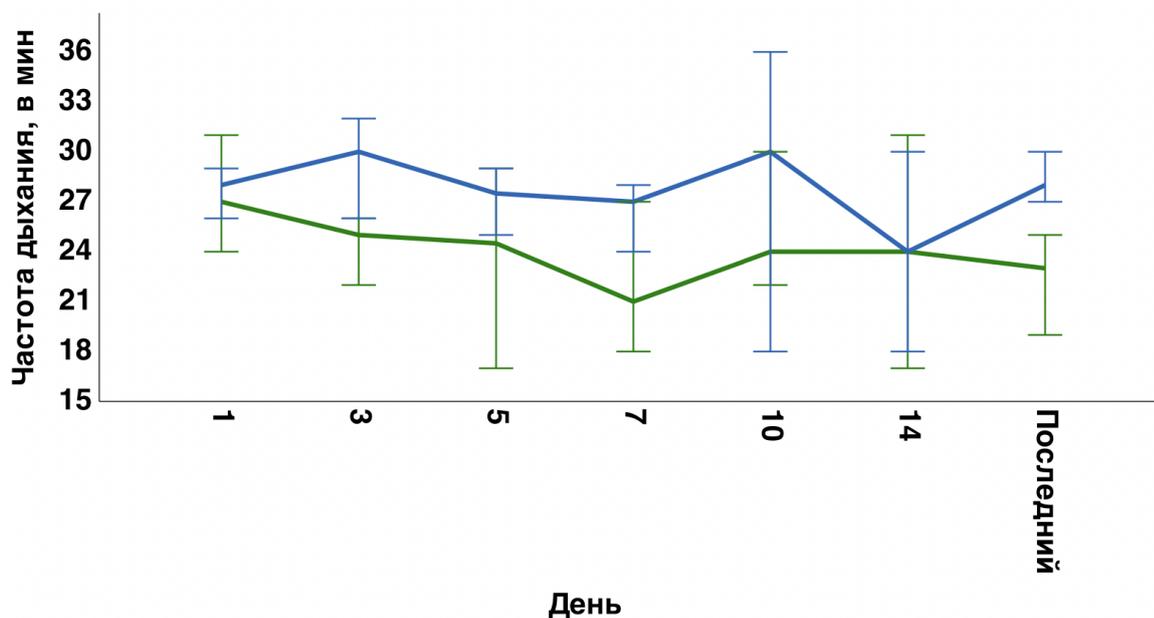


Рисунок 9 - Динамика изменения частоты дыхательных движений по дням
Примечание - зеленая линия - группа успеха НИВЛ, синяя - группа неудачи НИВЛ.

Мы провели ROC-анализ, который показал, что частота дыхания более 26 раз в минуту через 48 часов НИВЛ будет предиктором плохого прогноза

(Чувствительность 61%, Специфичность 73,9%, площадь под кривой 0,74 (95% ДИ 0,63-0,86)), $p < 0,0001$, Рисунок 10 [108].

ROX индекс вычисляется как $SpO_2/FiO_2/ЧДД$. Он показал хорошую прогностическую значимость и достоверные отличия с первого по последний день исследования, Рисунок 11. ROX индекс может лучше отражать биомеханику дыхания пациента, включая в себя большее количество параметров и частоту дыхания. Чем ниже ROX индекс, тем выше риск неудачи НИВЛ и перевода на инвазивную вентиляцию легких [108].

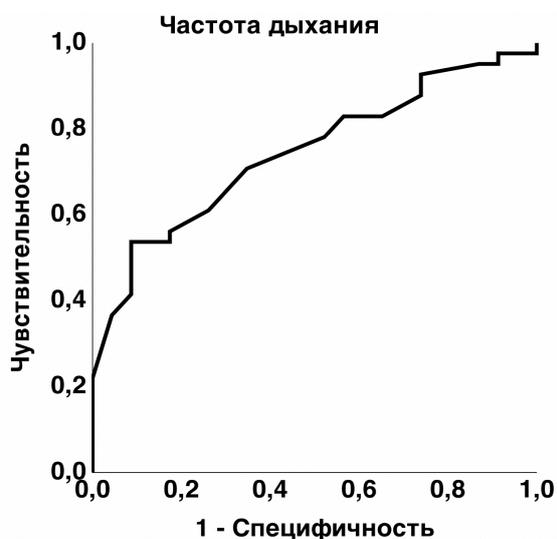


Рисунок 10 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 ч на основании частота дыхания (ROC-кривые)

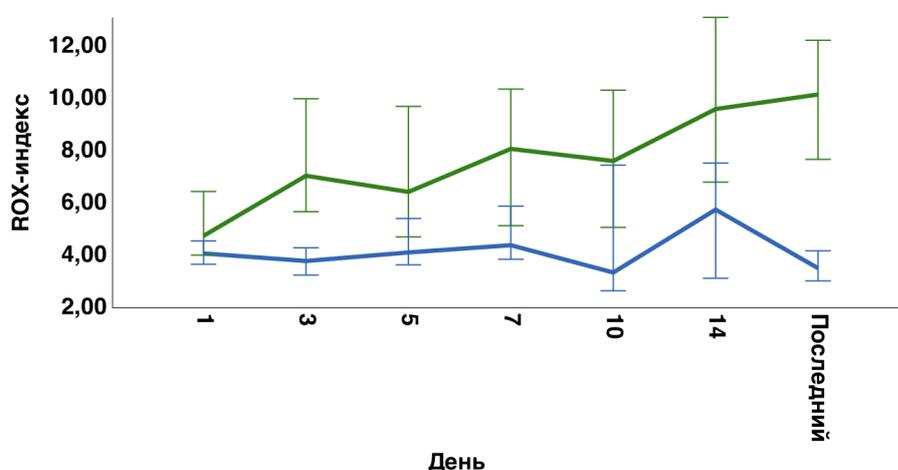


Рисунок 11 - Динамика изменения ROX индекса по дням

Примечание - зеленая линия - группа успеха НИВЛ, синяя - группа неудачи НИВЛ.

ROC-анализ показал, что если ROX индекс < 5.02 (Чувствительность 78%, Специфичность 83%, площадь под кривой 0,89 (95% ДИ 0,81-0,97), $p < 0,001$) через 48 часов от начала НИВЛ, это будет предиктором неблагоприятного прогноза, Рисунок 12. SpO_2/FiO_2 не уступает ROX индексу по прогностической значимости, но его вычисление более простое, так как не нужно считать частоту дыхания [108].

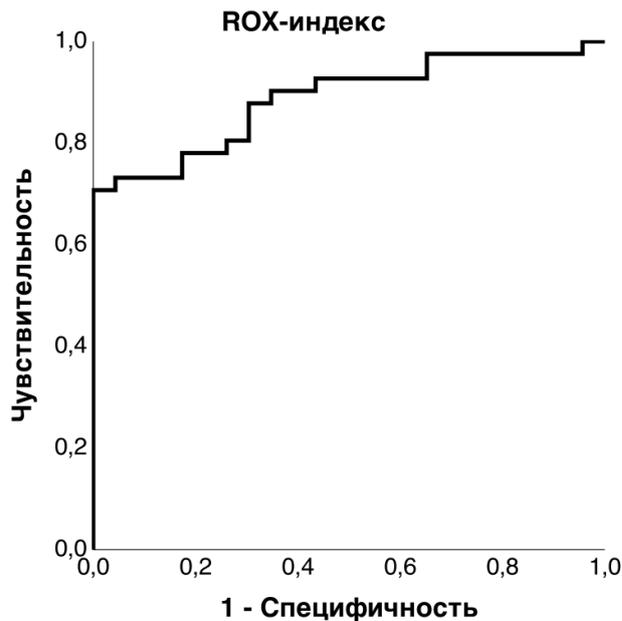


Рисунок 12 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 ч на основании ROX индекса (ROC-кривые)

$P_{ET}CO_2$ - парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, измеряется с помощью капнографа, присоединенного между маской и контуром, на максимально длинном выдохе пациента. $P_{ET}CO_2$ является косвенным показателем мертвого пространства: чем оно выше, тем ниже уровень CO_2 и, соответственно, выше риск неудачи НИВЛ. Он показал свою прогностическую ценность почти во все дни исследования, Рисунок 13. ROC-анализ показал, что если $P_{ET}CO_2$ менее 19,5 мм рт.ст. (Чувствительность 68%, Специфичность 83%, площадь под кривой 0,84 (95% ДИ 0,73-0,94), $p < 0,001$) через 48 часов от начала НИВЛ, это будет предиктором неблагоприятного прогноза, Рисунок 14 [108].

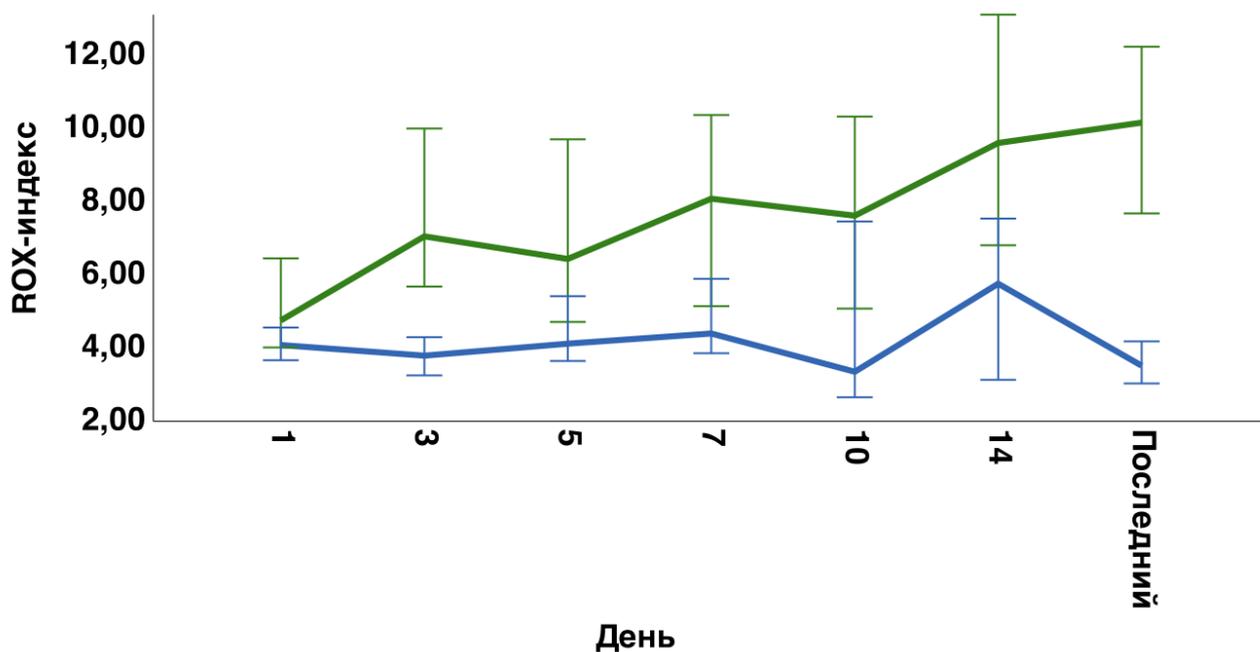


Рисунок 13 - Динамика изменения $P_{ET}CO_2$ по дням

Примечание - зеленая линия - группа успеха НИВЛ, синяя - группа неудачи НИВЛ.

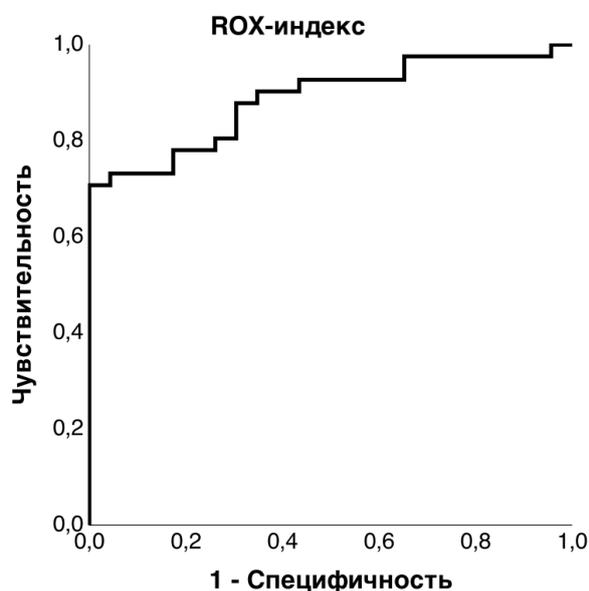


Рисунок 14 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 ч на основании $P_{ET}CO_2$ (ROC-кривые)

Альвеолярное мертвое пространство различалось уже в первый день НИВЛ между группами успеха и неудачи, Рисунок 15. ROC-анализ показал, что если $V_{D_{alv}}/V_T$ более 0,43 (Чувствительность 70%, Специфичность 70%, площадь под

кривой 0,78 (95% ДИ 0,68-0,90), $p < 0,0001$) через 48 часов от начала НИВЛ, это будет предиктором неблагоприятного прогноза, Рисунок 16 [108].

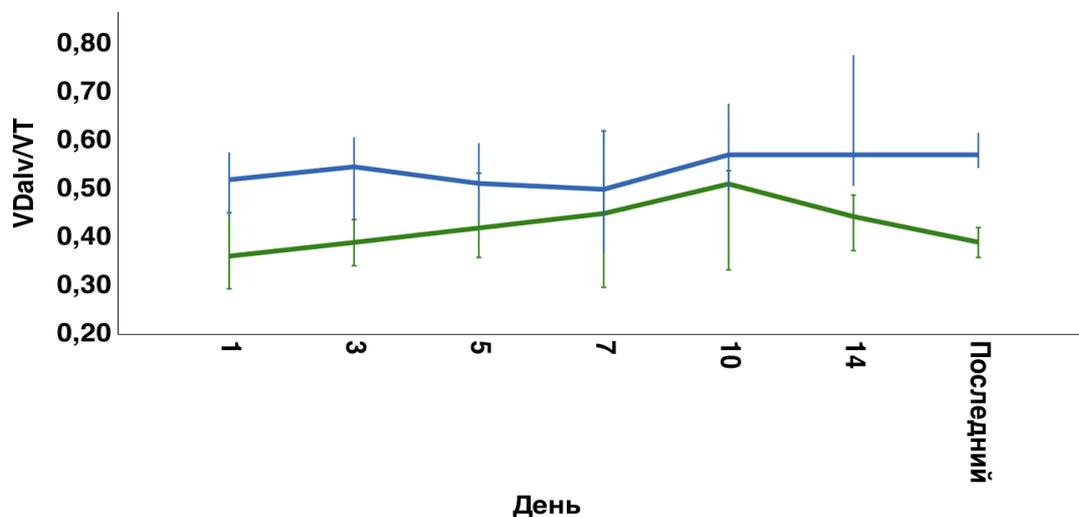


Рисунок 15 - Динамика изменения VDalv/VT по дням

Примечание - зеленая линия - группа успеха НИВЛ, синяя - группа неудачи НИВЛ.

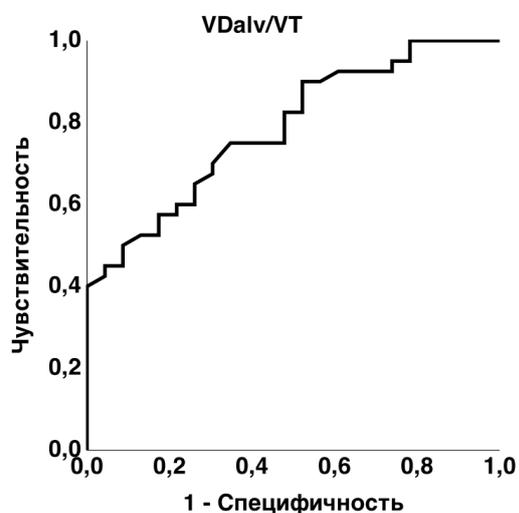


Рисунок 16 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 ч на основании VDalv/VT (ROC-кривые)

Мы оценивали работу вспомогательных дыхательных мышц по шкале Патрика. Через два часа после начала НИВЛ в первый день исследования пациенты в группе успеха имели 1,0 (0,0-2,0) балл по шкале Патрика и 2,0 (2,0-3,0) балла в

группе неудачи ($p < 0,001$). Через 48 часов на 3-й день НИВЛ в группе успеха было 0,0 (0,0-1,0) баллов и 2,0 (2,0-3,0) балла в группе неудачи ($p < 0,001$). При эффективности неинвазивной вентиляции легких уменьшалась работа вспомогательных дыхательных мышц, подробные данные по дням представлены на Рисунке 17 [108].

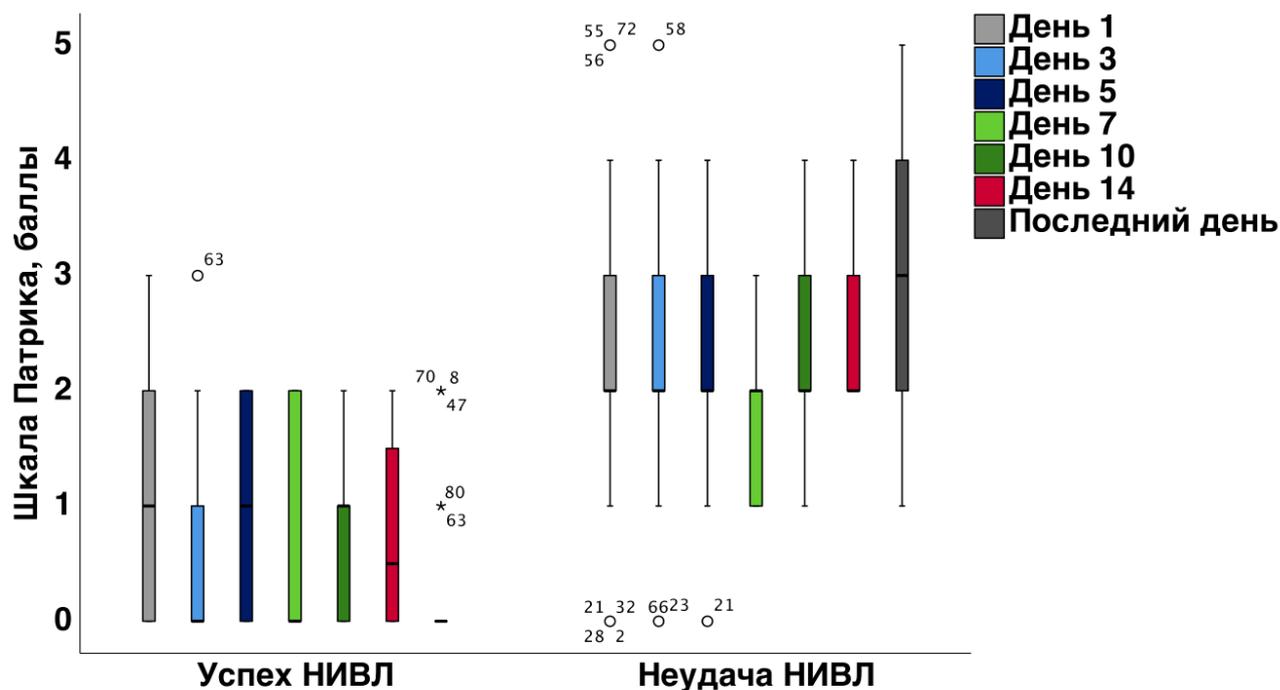


Рисунок 17 - Работа вспомогательных дыхательных мышц, оцененная по Шкале Патрика по дням

Наши данные и анализ ROC показали, что параметры дыхания на 3-й день (примерно через 48 часов от момента включения в исследования) могут использоваться в качестве предикторов неудачи НИВЛ при умеренном и тяжелом ОРДС, связанном с COVID-19. Это стало оптимальным временем для оценки эффективности НИВЛ и при необходимости решении вопроса о переводе пациента на инвазивную вентиляцию легких. У пациентов с успехом НИВЛ наблюдалось значительное увеличение PaO_2/FiO_2 , SpO_2/FiO_2 , индекса ROX, а также снижение частоты дыхания и уменьшение баллов по шкале Патрика на 3-й день, в то время

как альвеолярное мертвое пространство в этой подгруппе оставалось стабильным. Напротив, в группе неудач НИВЛ PaO_2/FiO_2 , SpO_2/FiO_2 , индекс ROX не улучшились, частота дыхания даже увеличилась, а по шкале Патрика была видна работа добавочных дыхательных мышц [108].

Отношения шансов для этих переменных для прогнозирования неудачи НИВЛ составили: 16,9 для индекса ROX $<5,02$ (95% ДИ 4,6–62,4), $p<0,001$; 21,0 для $PaO_2/FiO_2 <112$ мм рт.ст. (95% ДИ 5,6–78,3), $p<0,001$; 9,9 для $PetCO_2 <19,5$ мм рт.ст. (95% ДИ 2,8–35,0) $<19,5$ мм рт.ст., $p<0,001$; 21,0 для оценки шкалы Патрика ≥ 2 (95% ДИ 5,6–78,3) 95%, $p<0,003$; 5,5 для $VD_{alv}/V_t > 43\%$ (95% ДИ 2,1–20,1), $p<0,001$ и 4,4 для ЧДД > 27 (95% ДИ 1,4–13,6), $p<0,001$, Рисунок 18 [108].

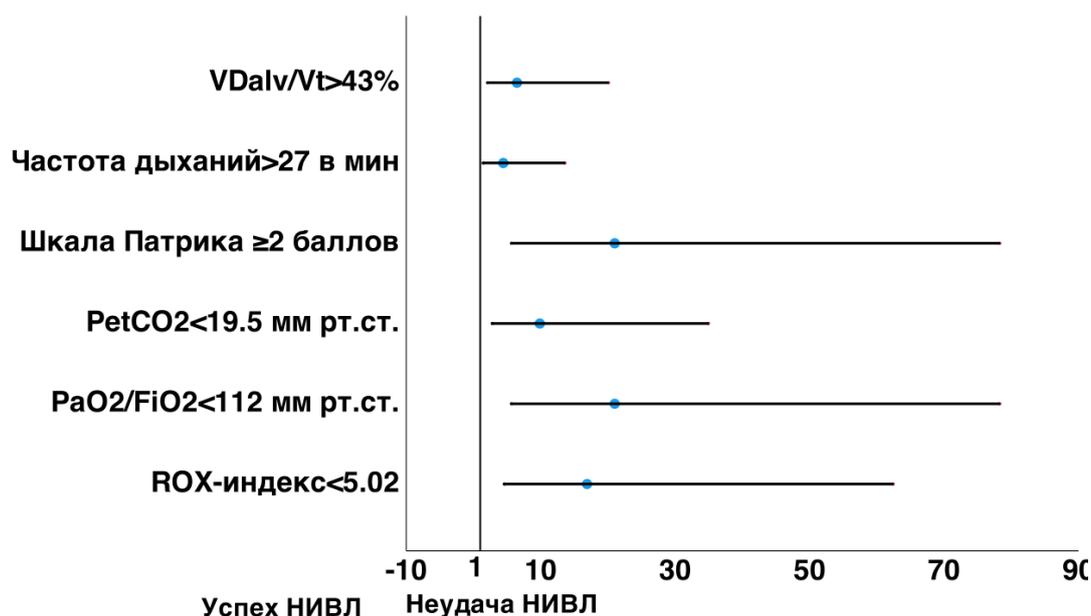


Рисунок 18 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 часов на основе параметров газообмена и дыхательного паттерна (отношения шансов)

Примечание - Данные представлены как отношение шансов и 95% доверительный интервал.

При ретроспективном анализе с помощью шкалы НАCOR были получены следующие данные. Уже в первый день НИВЛ баллы значительно различались между группами успеха и неудач НИВЛ, Таблица 9, хотя доверительные интервалы перекрывались, в отличие от ROX индекса, Рисунок 19 [108].

Таблица 9 - Изменения по шкале НАСОР в группах успеха и неудачи НИВЛ по дням

Дни НИВЛ	Группа успеха НИВЛ	Группа неудачи НИВЛ
День 1	5,0** [0,0-6,0]	6,0 [5,0-6,0]
День 3	4,0 [§] [0,0-5,0]	6,0 [6,0-7,0]
День 5	4,5* [0,8-6,0]	6,0 [5,8-6,0]
День 7	4,0 [0,0-6,0]	6,0 [4,0-6,0]
День 10	4,0* [3,0-5,0]	6,0 [6,0-7,0]
День 14	3,0 [0,5-4,8]	6,0 [4,0-6,0]
Последний день НИВЛ	0,0 [§] [0,0-3,0]	6,0 [5,5-7,0]

Примечание - * р-значение <0,05, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ; ** р-значение <0,01, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ; § р-значение <0,001, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ.

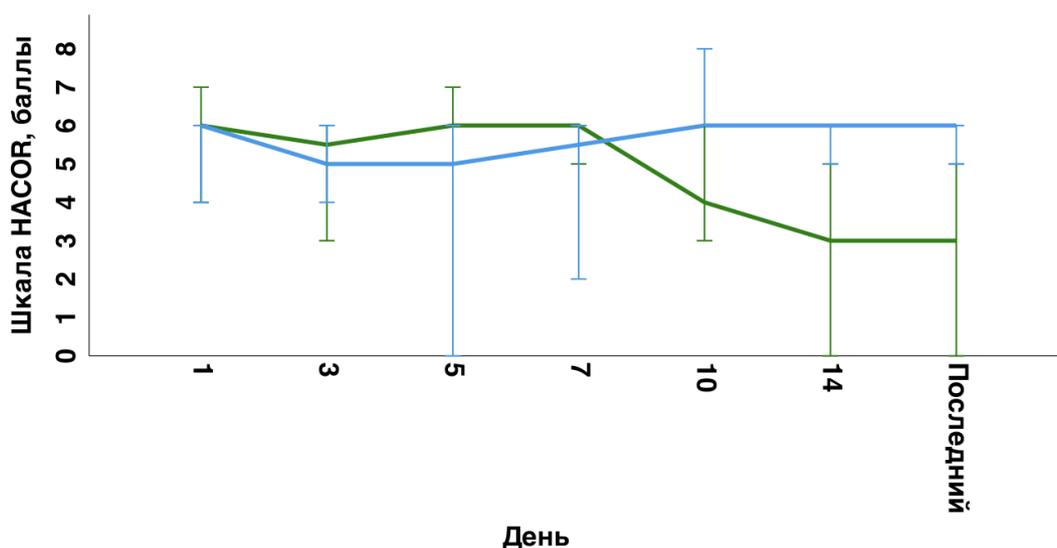


Рисунок 19 - Динамика изменения показателя НАСОР по дням (зеленая цвет - группа успеха НИВЛ, синий - группа неудачи НИВЛ)

Баллы по шкале НАСОР > 5,5 через 48 часов НИВЛ могут служить прогностическим инструментом в отношении неудачи НИВЛ при среднетяжелом

и тяжелом ОРДС, связанном с COVID-19 (Чувствительность 83%, Специфичность 83%, площадь под кривой 0,89 (95% ДИ 0,81-0,97), $p < 0,001$), Рисунок 20 [108].

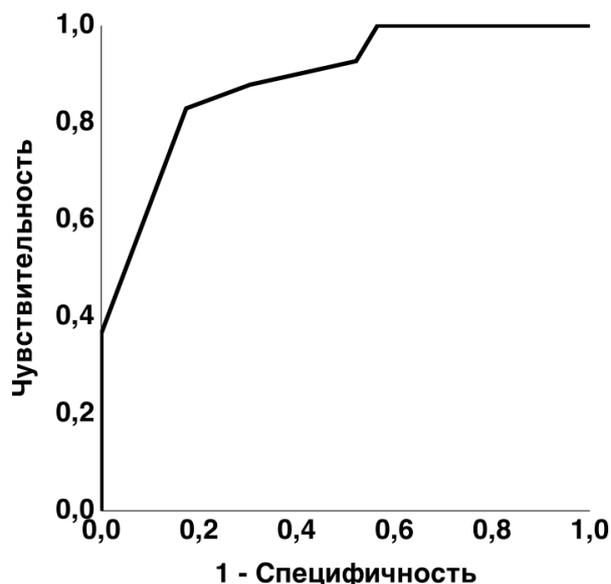


Рисунок 20 - Прогнозирование неудачи НИВЛ по шкале НАCOR через 48 часов НИВЛ (ROC-кривая)

3.2.2. Параметры неинвазивной вентиляции

В Таблицах 10 и 11 представлены параметры неинвазивной вентиляции легких на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й и последний день НИВЛ и процент пациентов, который получали НИВЛ в эти дни. Таблицы разделены на группы успеха НИВЛ (У в таблицах) и групп неудач НИВЛ (Н в таблицах) [108].

Таблица 10- Параметры неинвазивной вентиляции легких и процент пациентов получавших НИВЛ на 1-7 день исследования

		День 1	День 3	День 5	День 7
Параметры неинвазивной вентиляции					
Давление поддержки (PS) выше РЕЕР, смH ₂ O	У	10,0 [7,0-10,0]	8,0* [6,0-10,0]	9,5 [7,5-11,3]	9,0 [6,0-11,0]
	Н	10,0 [9,0-12,0]	10,0 [8,0-12,0]	9,0 [8,0-10,3]	10,0 [8,0-12,0]

Продолжение Таблицы 10

VTe макс, мл/кг ИМТ	У	9,7 [8,2-13,4]	9,8 [8,7-11,1]	11,3 [8,6-12,9]	9,3 [7,7-11,2]
	Н	10,1 [8,2-12,4]	10,1 [8,0-13,2]	10,4 [8,1-13,0]	9,8 [8,2-11,3]
VTe средний, мл/кг ИМТ	У	7,2 [5,8-9,4]	7,6 [6,4-9,0]	7,0 [5,7-8,4]	8,1 [6,5-9,5]
	Н	8,2 [6,7-10,0]	7,5 [6,6-10,2]	7,8 [7,1-11,5]	8,1 [6,3-9,0]
Leak средняя, л/мин	У	28 [21-40]	32 [22-43]	34 [27-40]	37 [25-50]
	Н	30 [13-37]	30 [18-38]	27 [21-34]	29 [13-44]
PIF среднее, л/мин	У	58 [39-82]	43 [36-63]	44 [37-56]*	39 [36-49]
	Н	60 [47-86]	63 [49-85]	56 [47-85]	54 [40-69]
MV средняя, л/мин	У	17,5 [13,8-21,1]	14,1** [11,3- 15,8]	12,4 [10,5-19,6]	12,6* [11,1- 13,9]
	Н	17,2 [14,1-21,7]	19,3 [14,1-22,8]	17,0 [14,3-23,5]	15,3 [13,7- 20,2]
Ti макс, сек	У	0,94 [0,82-1,24]	1,04** [0,92- 1,36]	1,09* [0,91-1,59]	1,15 [1,00- 1,24]
	Н	0,89 [0,79-1,06]	0,89 [0,77-1,00]	0,93 [0,78-1,05]	0,96 [0,82- 1,30]
Ti мин, сек	У	0,76 [0,67-0,98]	0,86** [0,80- 1,13]	0,92 [0,70-1,11]	1,00 [0,86- 1,07]
	Н	0,78 [0,69-0,94]	0,76 [0,61-0,89]	0,78 [0,62-0,90]	0,90 [0,63- 1,12]
I/E	У	0,71 [0,67-0,78]	0,67 [0,56-0,77]	0,71 [0,58-0,91]	0,63 [0,62- 0,67]
	Н	0,71 [0,59-0,77]	0,71 [0,59-0,83]	0,67 [0,58-0,77]	0,67 [0,63- 0,83]

Пациенты, продолжающие получать НИВЛ

n (%)	У	23 (100,0)	23 (100,0)	14 (60,8)	9 (39,1)
	Н	57 (100,0)	41 (71,9)	26 (45,6)	15 (26,3)

Примечание - У - группа успеха НИВЛ, Н - группа неудачи НИВЛ, РЕЕР (ПДКВ): положительное давление в конце выдоха; VTe: дыхательный объем выдоха; PIF: пиковый поток вдоха; MV: минутная вентиляция; Ti: время вдоха; I/E: соотношение времени вдоха и выдоха. * р-значение <0,05, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. ** р-значение <0,01, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. § р-значение <0,001, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ.

Таблица 11- Параметры неинвазивной вентиляции легких и процент пациентов получавших НИВЛ на 10 - последний день исследования

		День 10	День 14	Последний день НИВЛ
Параметры неинвазивной вентиляции				
Давление поддержки (PS) выше РЕЕР, смH ₂ O	У	9,0 [4,0-12,0]	6,5 [6,0-7,8]	7,0 [§] [5,0-9,0]
	Н	11,0 [8,0-14,0]	10,0 [7,5-10,5]	11,0 [8,0-12,0]
VTe макс, мл/кг ИМТ	У	10,6 [8,8-12,7]	9,6 [8,5-12,6]	10,7 [8,2-13,5]
	Н	10,8 [8,2-14,6]	9,6 [8,5-12,6]	10,7 [8,2-13,5]
VTe средний, мл/кг ИМТ	У	8,6 [7,0-10,1]	8,4 [6,6-10,3]	7,5 [6,1-9,0]
	Н	10,3 [7,4-13,0]	7,3 [6,9-11,7]	7,8 [6,6-11,3]
Утечка средняя, л/мин	У	31 [27-34]	34 [28-44]	28 [23-39]
	Н	32 [28-39]	30 [24-44]	32 [21-39]
PIF средне, л/мин	У	50 [41-56]	51 [38-73]	45 [35-56] [§]
	Н	60 [47-79]	59 [34-63]	63 [51-92]
MV средняя, л/мин	У	16,8 [14,5-18,9]	15,3 [10,6-20,6]	13,4 [§] [10,8-15,8]
	Н	19,6 [14,6-26,5]	17,6 [11,3-20,4]	19,4 [14,3-26,3]
Ti макс, сек	У	1,00 [0,90-1,23]	1,12 [0,82-1,56]	1,13 [§] [0,98-1,26]
	Н	0,82 [0,73-1,20]	1,32 [1,04-1,45]	0,82 [0,70-1,02]
Ti мин, сек	У	0,79 [0,73-0,93]	0,90 [0,70-1,26]	0,93 [§] [0,72-1,08]
	Н	0,73 [0,69-1,19]	1,13 [0,98-1,25]	0,69 [0,60-0,90]
I/E	У	0,69 [0,66-0,71]	0,67 [0,58-0,76]	0,67 [0,56-0,77]
	Н	0,71 [0,63-0,83]	0,67 [0,63-0,91]	0,67 [0,59-0,77]

Продолжение Таблицы 11

Пациенты, продолжающие получать НИВЛ				
n (%)	У	5 (21,7)	4 (17,4)	23
	Н	11 (19,3)	5 (8,8)	57

Примечание - У - группа успеха НИВЛ, Н - группа неудачи НИВЛ, РЕЕР (ПДКВ): положительное давление в конце выдоха; VTe: дыхательный объем выдоха; PIF: пиковый поток вдоха; MV: минутная вентиляция; Ti: время вдоха; I/E: соотношение времени вдоха и выдоха. * р-значение <0,05, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. ** р-значение <0,01, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ. § р-значение <0,001, сравнение групп успеха НИВЛ и групп неудач НИВЛ.

Мы не обнаружили крупных статистически значимых различий в биомеханике дыхания, измеренной аппаратом НИВЛ, между группами успеха и неудач НИВЛ, за исключением ряда параметров. Давление поддержки было ниже в группе успеха в последний день проведения НИВЛ 7,0 (5,0-9,0) и 11,0 (8,0-12,0), ($p < 0,001$) соответственно, это имеет физиологическое обоснование, так как эти пациенты были переведены на низкопоточную оксигенотерапию на следующий день и, соответственно, не нуждались в высоком давлении поддержки. Выдыхаемые дыхательные объемы (Vte) не различались между группами во всех точках исследования. Максимальное и минимальное время вдоха (Ti) различалось между группами на 3-й и последний день НИВЛ и было короче в группе неудачи НИВЛ. Минутная вентиляция (MV) на 3-й и последний день была выше в группе с неудачей НИВЛ: 14,1 (11,3-15,8) в группе успеха и 19,3 (14,1-22,8) в группе неудачи ($p < 0,01$) на 3-й день и 13,4 (10,8-15,8) и 19,4 (14,3-26,3) ($p < 0,001$). Пиковая скорость вдоха была выше в группе с неудачей НИВЛ на 5-й день: 44 (37-56) в группе успеха и 56 (47-85) в группе неудачи ($p < 0,05$). У пациентов с успехом НИВЛ наблюдалось прогрессивное снижение минутной вентиляции (за счет снижения частоты дыхания), пиковой скорости вдоха и увеличение времени вдоха [108].

Мы оценили характер дыхания после изменения уровня давления поддержки, Таблицы 12 и 13. Первое измерение проводилось на оптимальном уровне поддержки, установленном заранее, а далее увеличивали его на 4 смH₂O от исходного и снижали на 4 смH₂O. Сравнение проводилось внутри одной группы. Мы выявили, что реакция дыхательного паттерна на повышенный уровень

давления поддержки в группе успешной НИВЛ приводило к следующим значимым изменениям. Во-первых, происходило увеличение максимального выдыхаемого дыхательного объема на 3-й день 10,9 (10,1-13,30) мл/кг ИМТ, ($p < 0,01$), и 5-й день 11,9 (10,4-14,2) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$) и последний день 10,5 (10,0-13,0) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем давлением поддержки, и происходило увеличение среднего выдыхаемого объема в 1-й день 8,3 (6,2-9,8) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$), 3-й день 8,5 (8,0-10,5) мл/кг ИМТ, ($p < 0,01$) и 5-й день 9,3 (7,8-10,8) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$). Пиковая скорость вдоха увеличивалась на 1-й, 3-й и последний день 60,6 (45,0-90,0) л/мин, ($p < 0,05$) и 53,0 (44,0-68,5) л/мин, ($p < 0,01$), 48,0 (39,6-60,3) л/мин, ($p < 0,01$), соответственно. Снижение уровня давления поддержки у этих пациентов показало уменьшение максимального выдыхаемого дыхательного объема в 1-й 8,2 (6,3-11,0) мл/кг ИМТ, $p < 0,01$ и 3-й день 9,1 (7,5-10,4) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$) и последний день 8,2 (6,8-9,5) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$). Происходило снижение среднего выдыхаемого дыхательного объема в 1-й 6,2 (5,0-8,3) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$), 3-й день 6,8 (5,2-7,9) ($p < 0,001$) и последний день 6,3 (5,2-7,9) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$). Пиковая скорость вдоха снижалась в 1-й день 44,0 (32,0-62,0) л/мин, ($p < 0,01$) и последний день 42,0 (29,0-53,8) л/мин, ($p < 0,05$). Аналогичные изменения были отмечены в группе неудачи НИВЛ. При увеличении давления поддержки происходило увеличение максимального выдыхаемого дыхательного объема в 1-й 11,6 (9,5-13,7) мл/кг ИМТ, ($p < 0,001$), 3-й 10,8 (8,9-14,1) мл/кг ИМТ, ($p < 0,001$), 5-й 11,5 (9,6-14,0) мл/кг ИМТ, ($p < 0,01$) и последний день 11,9 (9,0-14,5) мл/кг ИМТ, ($p < 0,001$). Также увеличивался средний выдыхаемый дыхательный объем в 1-й 9,4 (6,9-11,3) мл/кг ИМТ, ($p < 0,001$), 3-й 8,1 (6,9-12,5) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$), 5-й 9,0 (7,8-11,7) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$) и в последний день 8,6 (7,0-11,9)) мл/кг ИМТ, ($p < 0,01$). Пиковая скорость вдоха увеличивалась на 1-й 71,2 (53,3-92,3) л/мин, ($p < 0,05$), 3-й 71,5 (53,5-96,5) л/мин, ($p < 0,001$), 5-й 73,0 (53,0-100,0) л/мин, ($p < 0,001$) и последний день 75,0 (63,0-105,0) л/мин, ($p < 0,001$). При снижении давления поддержки происходило уменьшение выдыхаемого дыхательного объема на выдохе на 3-й день 9,3 (7,7-10,7) мл/кг ИМТ, ($p < 0,05$) и на последний день 9,6 (7,4-12,0) мл/кг ИМТ, ($p < 0,01$), а также уменьшение среднего выдыхаемого дыхательного объема

на 1-й 7,5 (6,2-9,6) мл/кг ИМТ, ($p<0,01$), 3-й 7,0 (6,0-9,1) мл/кг ИМТ, ($p<0,05$) и последний день 7,7 (6,1-10,4) мл/кг ИМТ, ($p<0,05$). Пиковый инспираторный поток снижался как и в группе успеха в 1-й 55,0 (43,3-68,0) л/мин, ($p<0,001$) и последний день 62,2 (45,8-85,0) л/мин, ($p<0,05$). Статистически значимых изменений частоты дыхания и времени вдоха в обеих группах при изменении уровня давления поддержки не наблюдалось [108].

Таблица 12- Изменения дыхательного паттерна после повышения и снижения уровня давления поддержки на 1-7 день

			День 1	День 3	День 5	День 7
Параметры мониторинга неинвазивной вентиляции						
PS, cmH ₂ O	PS	У	10,0 [7,0-10,0]	8,0 [6,0-10,0]	9,5 [7,5-11,3]	9,0 [6,0-11,0]
		Н	10,0 [9,0-12,0]	10,0 [8,0-12,0]	9,0 [8,0-10,3]	10,0 [8,0-12,0]
	PS+4	У	13,0 [§] [10,0-14,0]	13,0 [§] [10,0-14,0]	13,5** [11,5-15,3]	13,0* [10,0-15,0]
		Н	14,0 [§] [13,0-16,0]	14,0 [§] [12,0-16,0]	13,0 [§] [12,0-14,5]	14,0** [12,0-16,0]
	PS-4	У	6,0** [4,0-7,0]	4,5 [§] [2,0-6,0]	6,0** [4,0-7,5]	5,0* [2,0-7,0]
		Н	6,0 [§] [5,0-8,0]	6,0 [§] [4,0-8,0]	5,0 [§] [4,0-6,5]	6,0** [4,0-8,0]
VTe макс, мл/кг ИМТ	PS	У	9,7 [8,2-13,5]	9,8 [8,7-11,1]	11,3 [8,6-12,9]	9,4 [7,7-11,2]
		Н	10,1 [8,3-12,4]	10,9 [8,9-13,2]	10,4 [8,1-13,0]	9,8 [8,2-11,3]
	PS+4	У	10,1 [8,9-13,4]	10,9** [10,1-13,3]	11,9* [10,4-14,2]	11,0 [9,3-12,1]
		Н	11,6 [§] [9,5-13,7]	10,8 [§] [8,9-14,1]	11,5** [9,6-14,0]	10,4 [9,8-12,2]
	PS-4	У	8,2** [6,3-11,0]	9,1* [7,5-10,4]	9,5 [7,9-11,1]	8,8 [8,1-10,8]
		Н	9,4 [7,6-11,0]	9,3* [7,7-10,7]	10,2 [8,4-11,3]	9,0 [7,7-11,5]

Продолжение Таблицы 12

VTe средний, мл/кг ИМТ	PS	У	7,2 [5,8-9,4]	7,6 [6,4-9,0]	7,0 [5,7-8,4]	8,1 [6,2-9,5]
		Н	8,2 [6,7-10,0]	7,5 [6,6-10,2]	7,8 [7,0-11,5]	8,1 [6,3-9,0]
	PS+4	У	8,3* [6,2-9,8]	8,5** [8,0-10,5]	9,3* [7,8-10,8]	9,0 [7,8-10,1]
		Н	9,4 [§] [6,9-11,3]	8,1* [6,9-12,5]	9,0* [7,8-11,7]	8,7 [7,2-10,0]
	PS -4	У	6,2* [5,0-8,3]	6,8 [§] [5,2-7,9]	7,4 [6,6-9,3]	6,8 [5,7-7,4]
		Н	7,5** [6,2-9,6]	7,0* [6,0-9,1]	7,4 [6,2-9,9]	8,1 [6,8-9,3]
PIF средний, л/мин	PS	У	57,9 [39,0-82,0]	43,0 [36,0-63,0]	43,5 [36,8- 56,0]	38,7 [35,5-48,9]
		Н	60,0 [47,1-85,5]	63,0 [49,0-84,5]	56,5 [46,5- 84,5]	54,0 [40,0- 69,0]
	PS+4	У	60,6* [45,0-90,0]	53,0** [44,0- 68,5]	51,0 [39,8- 63,3]	49,0 [40,4- 55,0]
		Н	71,2* [53,3-92,3]	71,5 [§] [53,5- 96,5]	73,0 [§] [53,0- 100,0]	57,5 [42,5- 83,3]
	PS -4	У	44,0** [32,0- 62,0]	41,5 [33,5-56,3]	48,0 [32,5- 66,9]	42,0 [36,0- 45,5]
		Н	55,0 [§] [43,3-68,0]	63,0 [47,5-77,0]	64,0 [42,0- 72,0]	44,0 [37,8- 64,8]
ЧДД, в минуту	PS	У	27 [24-33]	25 [19-27]	25 [19-28]	21 [19-26]
		Н	28 [24-31]	30 [25-32]	28 [24-30]	27 [24-28]
	PS+4	У	26 [24-31]	23 [19-28]	23 [19-27]*	24 [21-28]
		Н	28 [23-31]	30 [25-32]	28 [24-30]	25 [22-27]
	PS -4	У	28 [26-31]	25 [21-28]	23 [20-28]*	23 [20-29]
		Н	27 [25-32]	29 [24-34]	28 [24-33]	25 [22-27]

Продолжение Таблицы 12

Ті макс, сек	PS	У	0,94 [0,82-1,24]	1,04 [0,92-1,36]	1,09 [0,91-1,59]	1,15 [1,00- 1,24]
		Н	0,89 [0,79-1,06]	0,89 [0,77-1,00]	0,93 [0,78- 1,05]	0,96 [0,82- 1,30]
	PS+4	У	0,88 [0,81-1,22]	1,01 [0,89-1,21]	1,24 [0,95- 1,75]	1,13 [1,10- 1,20]
		Н	0,93 [0,78-1,10]	0,82 [0,71-0,97]	0,96 [0,84- 1,09]	1,04 [0,80- 1,14]
	PS-4	У	0,97 [0,83-1,10]	1,02 [0,88-1,23]	1,14 [0,93- 1,36]	1,10 [1,00- 1,25]
		Н	0,90 [0,76-1,10]	0,90 [0,77-1,02]	0,96 [0,81- 1,15]	1,04 [0,85- 1,27]
Ті мин, сек	PS	У	0,76 [0,67-0,98]	0,86 [0,80-1,13]	0,92 [0,70- 1,11]	1,00 [0,86- 1,07]
		Н	0,78 [0,69-0,94]	0,76 [0,61-0,89]	0,78 [0,62- 0,90]	0,90 [0,63- 1,12]
	PS+4	У	0,77 [0,77-0,93]	0,89 [0,72-0,97]	0,96 [0,74- 1,52]	0,93 [0,78- 1,11]
		Н	0,74 [0,60-0,89]	0,72 [0,60-0,84]	0,77 [0,61- 0,87]	0,88 [0,71- 1,01]
	PS-4	У	0,77 [0,67-0,89]	0,84 [0,67-0,97]	0,93 [0,81- 1,05]	0,90 [0,77- 1,11]
		Н	0,74 [0,60-0,91]	0,74 [0,61-0,90]	0,73 [0,62- 0,96]	0,87 [0,67- 1,03]

Примечание - данные представлены в виде медиан [межквартильный размах]. Различия внутри группы – тест Фридмана. Сокращения: У: Успех; Н: Неудача; PS: исходный уровень давления поддержки, установлен выше положительного давления в конце выдоха; PS+4: исходный уровень давления поддержки плюс 4 см вод. ст.; PS-4: исходный уровень давления поддержки минус 4 см вод. ст.; VTе: дыхательный объем выдоха; ИМТ: идеальная масса тела; PIF: пиковый поток вдоха; ЧДД: частота дыхания; Ті: время вдоха. * р-значение < 0.05, сравнение внутри группы успеха и неудачи НИВЛ во время повышения и снижения давления поддержки; ** р-значение < 0.01, сравнение внутри группы успеха и неудачи НИВЛ во время повышения и снижения давления поддержки; § р-значение < 0.001, сравнение внутри группы успеха и неудачи НИВЛ во время повышения и снижения давления поддержки.

Таблица 13 - Изменения дыхательного паттерна после повышения и снижения уровня давления поддержки на 10, 14 и последний день

			День 10	День 14	Последний день НИВЛ	
Параметры мониторинга неинвазивной вентиляции						
PS, cmH ₂ O	PS	У	9,0 [4,0-12,0]	6,5 [6,0-7,5]	7,0 [5,0-9,0]	
		Н	11,0 [8,0-14,0]	10,0 [7,5-10,5]	11,0 [8,0-12,0]	
	PS+4	У	14,5 [12,3-16,0]	10,5* [10,0-11,8]	11,0 [9,8-13,3]	
		Н	15,0* [12,0-19,0]	14,0 [11,5-14,5]	15,0 [§] [12,0-16,0]	
	PS-4	У	6,5 [4,3-8,0]	3,5 [2,3-4,0]	4,0 [2,0-5,8]	
		Н	7,0* [4,0-11,0]	6,0 [3,5-6,5]	7,0 [§] [5,0-8,0]	
	VTe макс, мл/кг ИМТ	PS	У	10,6 [8,8-12,7]	11,4 [9,3-13,1]	9,7 [8,7-11,5]
			Н	10,8 [8,2-14,6]	9,6 [8,5-12,6]	10,7 [8,2-13,5]
PS+4		У	11,0 [10,9-11,8]	12,4 [10,0-14,0]	10,5* [10,0-13,0]	
		Н	12,6 [9,6-16,7]	11,9 [9,1-15,3]	11,9 [§] [9,0-14,5]	
PS-4		У	8,9 [8,0-11,0]	9,3 [6,6-11,7]	8,2* [6,8-9,5]	
		Н	11,8 [8,3-14,7]	8,7 [7,6-12,1]	9,6** [7,4-12,0]	

Продолжение Таблицы 13

VTe средний, мл/кг ИМТ	PS	У	8,6 [7,0-10,1]	8,4 [6,6-10,3]	7,5 [6,1-9,0]
		Н	10,3 [7,4-13,0]	7,3 [6,9-11,7]	7,8 [6,6-11,3]
	PS+4	У	9,9 [6,9-10,5]	9,7 [7,5-10,4]	8,2 [7,2-9,4]
		Н	10,8 [7,6-13,2]	8,7 [7,5-11,9]	8,6** [7,0-11,9]
	PS-4	У	7,4 [6,2-8,6]	7,3 [5,2-9,6]	6,3* [5,2-7,9]
		Н	8,8 [6,5-11,2]	7,1 [6,5-11,6]	7,7* [6,1-10,4]
PIF средний, л/мин	PS	У	49,5 [41,3-56,3]	50,5 [38,2-71,3]	44,8 [34,5-55,5]
		Н	59,8 [47,0-79,0]	59,0 [33,5-62,5]	62,5 [51,3-91,5]
	PS+4	У	50,7 [20,5-70,7]	59,0 [42,6-76,8]	48,0** [39,6-60,3]
		Н	81,0 [56,0-98,0]	63,0 [41,0-67,5]	75,0§ [63,0-105,0]
	PS-4	У	57,5 [36,4-66,3]	42,0 [30,6-53,8]	42,0* [29,0-53,8]
		Н	53,3 [44,0-81,0]	50,0 [34,0-62,0]	62,2* [45,8-85,0]
ЧДД, в минуту	PS	У	24 [22-29]	24 [19-30]	23 [19-25]
		Н	30 [21-35]	24 [19-28]	28 [25-34]
	PS+4	У	26 [20-31]	26 [20-29]	24 [19-27]
		Н	29 [24-32]	22 [20-26]	29 [25-33]
	PS-4	У	27 [23-32]	26 [21-28]	22 [19-27]
		Н	27 [20-34]	22 [17-28]	30 [24-33]

Продолжение Таблицы 13

Ті макс, сек	PS	У	1,00 [0,90-1,23]	1,12 [0,82-1,56]	1,13 [0,98-1,26]
		Н	0,82 [0,73-1,20]	1,32 [1,04-1,45]	0,82 [0,70-1,02]
	PS+4	У	1,03 [0,88-1,36]	0,95 [0,88-1,38]	1,10 [0,93-1,35]
		Н	0,88 [0,82-1,09]	1,09 [0,98-1,54]	0,82 [0,68-1,08]
	PS-4	У	1,10 [0,89-1,29]	1,05 [1,01-1,29]	1,09 [0,95-1,26]
		Н	0,92 [0,71-1,50]	1,30 [1,26-1,53]	0,82 [0,73-0,97]
Ті мин, сек	PS	У	0,79 [0,73-0,93]	0,90 [0,70-1,26]	0,93 [0,72-1,08]
		Н	0,73 [0,69-1,19]	1,13 [0,98-1,25]	0,69 [0,60-0,90]
	PS+4	У	0,93 [0,79-1,09]	0,87 [0,69-1,21]	0,89 [0,77-1,10]
		Н	0,71 [0,60-1,00]	0,96 [0,77-1,29]	0,67 [0,56-0,83]
	PS-4	У	0,76 [0,72-0,95]	0,85 [0,73-1,10]	0,93 [0,79-1,11]
		Н	0,82 [0,67-1,45]	1,18 [1,08-1,25]	0,71 [0,60-0,86]

Примечание - данные представлены в виде медиан [межквартильный размах]. Различия внутри группы – тест Фридмана. Сокращения: У: Успех; Н: Неудача; PS: исходный уровень давления поддержки, установлен выше положительного давления в конце выдоха; PS+4: исходный уровень давления поддержки плюс 4 см вод. ст.; PS-4: исходный уровень давления поддержки минус 4 см вод. ст.; VTe: дыхательный объем выдоха; ИМТ: идеальная масса тела; PIF: пиковый поток вдоха; ЧДД: частота дыхания; Ті: время вдоха. *р-значение < 0.05, сравнение внутри группы успеха и неудачи НИВЛ во время повышения и снижения давления поддержки; ** р-значение < 0.01, сравнение внутри группы успеха и неудачи НИВЛ во время повышения и снижения давления поддержки; § р-значение < 0.001, сравнение внутри группы успеха и неудачи НИВЛ во время повышения и снижения давления поддержки.

Мы провели анализ изменения пикового потока в динамике при исходном уровне давления поддержки, установленном выше положительного давления в конце вдоха, Рисунок 21. Рост пикового потока вдоха в динамике стал предиктором неблагоприятного прогноза НИВЛ [108].

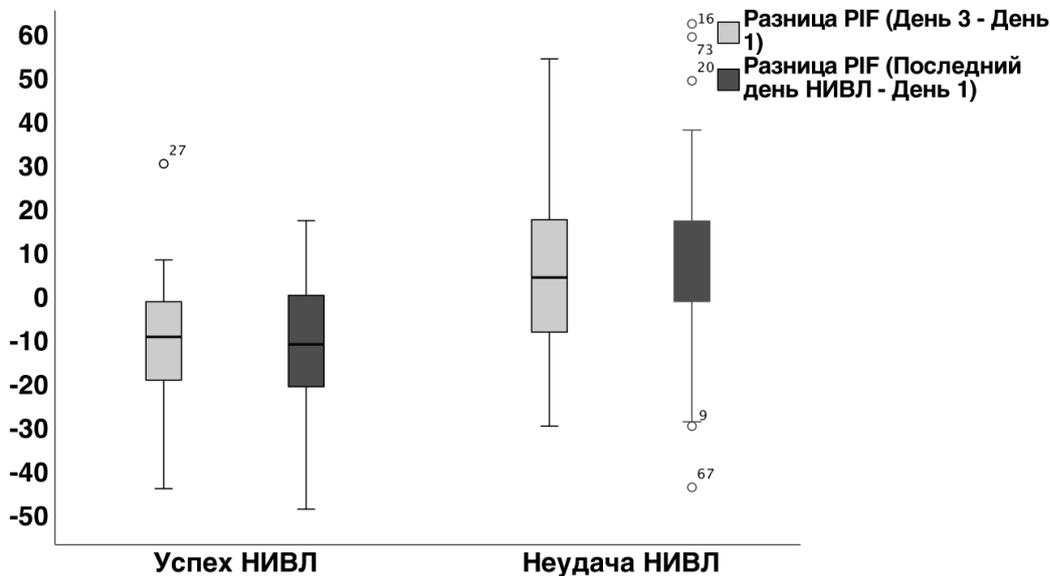


Рисунок 21 - Изменение пикового потока вдоха между первым и третьим, а также между первым и последним днем НИВЛ в группах успеха и неудачи
Примечание- данные представлены в виде медиан и 95% доверительных интервалов. Серым цветом обозначена разница пиковой скорости вдоха в течение первых 48 часов НИВЛ, черным цветом - между первым и последним днем НИВЛ.

3.3. Частота неудачи неинвазивной вентиляции легких

Частота неудачи неинвазивной вентиляции составила 71,3% (n=57). У всех пациентов в группе с неудачей НИВЛ была интубирована трахея и начата инвазивная вентиляция легких. Пациенты из группы неудачи НИВЛ после интубации имели летальный исход. Трех пациентов перевели в другую клинику, где они получали экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), но впоследствии скончались. Остальные пациенты не подходили по критериям перевода для проведения ЭКМО, в основном по возрастным ограничениям (> 65 лет) [12,108,109].

Пациенты в группе с неэффективностью НИВЛ имели 1,0 (0,5-3,0) балла нереспираторного SOFA в день интубации трахеи. В группе успеха НИВЛ (n=23) и в группе неудачи НИВЛ (n=57) продолжительность НИВЛ в отделении интенсивной терапии составила 6 (3-10) дней против 4 (2-8) дней соответственно (p=0,103). На 3-й день 100% успешных пациентов с НИВЛ оставались на НИВЛ, в то время как в группе с неудачей НИВЛ этот показатель составлял только 71,9% и снижался до 45,6% к 96-му часу проведения НИВЛ в отделении интенсивной терапии (день 5), Таблица 10 и 11 [12,108,109].

Результаты нашего исследования можно резюмировать следующим образом:

1. У пациентов, которые не ответили на комбинацию глюкокортикостероидов + тоцилизумаб/олокизумаб с обычным кислородом или СРАР вне отделения интенсивной терапии развился ОРДС, ассоциированный с COVID-19. Степень тяжести ОРДС варьировала от умеренной до тяжелой. После перевода в ОРИТ и начала НИВЛ они имели примерно 1/3 вероятности успеха НИВЛ.
2. Вероятность неудачи НИВЛ была выше у пожилых и/или ослабленных пациентов при более длительном течении COVID-19 до начала НИВЛ и, вероятно, у пациентов, которые не реагировали на СРАР вне отделения интенсивной терапии (по сравнению с обычным кислородом).
3. Необходимо своевременно прогнозировать неэффективность НИВЛ у пациентов, которые не ответили на стандартную терапию в сочетании с низкотоочным кислородом и были переведены в ОРИТ. Первый тест должен проводиться через 2 часа от начала НИВЛ и далее через 48 часов. Для оценки неэффективности необходимо использовать респираторные физиологические параметры, такие как индекс ROX $< 5,02$, $PaO_2/FiO_2 < 112$ мм рт. ст., $PETCO_2 < 19,5$ мм рт. ст. и оценка Патрика ≥ 2 .
4. Изменения уровня давления поддержки оказало незначительное влияние на прогноз неудачи НИВЛ.
5. Необходимо ежедневно оптимизировать давление поддержки для пациентов, получающих НИВЛ, с целью уменьшения нагрузки на легкие. Для этого необходимо снижать давление поддержки, так как это будет приводить к

уменьшению объема выдоха и снижению пиковой скорости вдоха и тем самым будет предотвращать самоповреждение легких пациентом. Однако необходимо мониторировать признаки ухудшения дыхательной недостаточности при недостаточном давлении поддержки [12,108,109].

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧИ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДИК

4.1. Электроимпедансная томография легких

Мы проводили электроимпедансную томографию легких части пациентов (n=43), включенных в исследование. Ее выполняли в 1-й, 3-й, 5-й, 7-ой и последний день исследования. Основные демографические параметры пациентов представлены в Таблице 14. Между группами не было различий по полу, ИМТ и сопутствующим заболеваниям, а также по времени от начала заболевания и длительности неинвазивной вентиляции легких. Однако в группе успеха пациенты были моложе 60,0 (56,5–63,0) лет и 75,5 (69,5–80,3) лет в группе неудачи (p=0,004).

Таблица 14 - Демографические данные и сопутствующие заболевания в первый день поступления в ОРИТ

Параметры	Успех НИВЛ (n = 9)	Неудача НИВЛ (n = 34)	p
Возраст, годы	60,0 (56,5–63,0)	75,5 (69,5–80,3)	0,004
Мужчины, n	4	20	0,345
ИМТ, кг/м ²	31,6 (28,5–34,6)	30,1 (28,2–32,1)	0,303
Время от начала заболевания до госпитализации в ОРИТ, дни	14,0 (9,5–15,0)	15,0 (10,8–22,3)	0,173
Длительность НИВЛ, дни	9 (4–16)	5 (2–8)	0,074
СРАР-терапия вне ОРИТ, n (%)	3 (33)	12 (35)	0,734
Сахарный диабет, n (%)	3 (33)	12 (35)	0,734
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (33)	9 (26)	0,846
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (78)	27 (79)	1,000
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1 (11)	2 (6)	0,424

Продолжение Таблицы 14

Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (11)	4 (12)	0,937
Онкология в анамнезе, n (%)	1 (11)	3 (9)	0,327
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (11)	2 (6)	0,426

Мы проводили измерение ряда параметров, полученных с помощью ЭИТ, данные по зонам интереса представлены на Рисунке 22 [110].

A_{VENT} или доля легких, участвующих в дыхании, вычислялась как $A_{VENT} = S_{VENT}/S_{LUNG}$ и в первый день исследования не различалась между группами успеха и неудачи 70,7 (62,6-75,2) % в группе успеха и 70,3 (59,6-75,1) в группе неудачи ($p=0,988$). Но доля легких, участвующих в дыхании, уменьшалась в динамике в группе неудачи, и в последний день исследования процент A_{VENT} в группе неудачи составил 64,3 (53,2-71,4)% и 75,7 (71,4-78,0)% в группе успеха ($p=0,007$) [110].

Зоны гиперинфляции вычислялись как $Z_{HYPER} = S_{HYPER}/S_{VENT}$. Процент гиперинфляции был больше в группе неудачи НИВЛ в первый день 35,2 (25,0-45,0) % и 19,5 (16,3-30,5) % в группе успеха ($p=0,004$) и 32,7 (26,4-43,3) % в группе неудачи, 20,6 (10,4-28,5) % в группе успеха, НИВЛ ($p=0,003$) в последний день. ROC-анализ показал, что если в первый день НИВЛ $Z_{HYPER} > 39,7\%$, то это будет предиктором плохого прогноза (Чувствительность 85%, Специфичность 89%, площадь под кривой 0,80 (95% ДИ 0,65-0,96), ($p=0,005$)). В последний день НИВЛ $Z_{HYPER} > 32,7\%$ (Чувствительность 50%, Специфичность 100%, площадь под кривой 0,92 (95% ДИ 0,84-1,00), ($p<0,0001$)) может прогнозировать неудачу НИВЛ. Зоны гиперинфляции увеличивались в динамике в группе неудачи НИВЛ [110].

Strain-vent-индекс = Z_{HYPER}/A_{VENT} показал хорошую эффективность для прогнозирования неудачи НИВЛ уже с первого дня и составил 55,6 (37,2-62,4) в группе неудачи и 27,6 (22,0-48,6) в группе успеха НИВЛ ($p=0,005$) и 57,9 (42,4-68,8) в группе неудачи, 6,9 (16,4-37,2) в группе успеха НИВЛ в последний день ($p<0,0001$). Чем выше Strain-vent-индекс, тем хуже прогноз НИВЛ [110].

Мы провели ROC-анализ. Если Strain-vent-индекс $> 45,0$ в первый день НИВЛ, то (Чувствительность 65%, Специфичность 78%, площадь под кривой 0,81

(95% ДИ 0,65-0,97)), ($p=0,005$) это будет предиктором неудачи. В последний день НИВЛ Strain-vent-индекс $> 39,7$ (Чувствительность 85%, Специфичность 89%, площадь под кривой 0,92 (95% ДИ 0,84-1,00)), ($p<0,0001$) будет прогнозировать неудачу НИВЛ [110].

T_{HYPER}/T_{INSP} - продолжительность существования зон перераздувания от времени вдоха, показал прогностическую ценность только в последний день НИВЛ. В группе неудачи зоны перераздувания занимали более половины от времени вдоха и составили 65,3 (43,7-88,4)%, а в группе успеха T_{HYPER}/T_{INSP} существовали только 37,5 (31,0-47,9)% времени от времени вдоха ($p=0,001$). Если в последний день НИВЛ T_{HYPER}/T_{INSP} занимает $> 52,7\%$ от времени вдоха (Чувствительность 71%, Специфичность 100%, площадь под кривой 0,87 (95% ДИ 0,76-0,98)), ($p=0,001$) это будет предиктором плохого прогноза [110].

Z_{RVD} не показали прогностической ценности и не различались между группами во все дни исследования. В таблице 15 представлены обработанные данные, полученные с помощью ЭИТ [110].

Таблица 15- Данные электроимпедансной томографии в группах успеха и неудачи неинвазивной вентиляции легких

Параметры	Успех НИВЛ (n=9)	Неудача НИВЛ (n=34)	p
A _{VENT} день 1, %	70,7 (62,6-75,2)	70,3 (59,6-75,1)	0,988
A _{VENT} день 3, %	70,6 (58,8-76,2)	69,0 (53,0-80,0)	0,948
A _{VENT} день 5, %	71,6 (54,0-76,3)	69,5 (53,8-75,4)	0,768
A _{VENT} день 7, %	71,8 (58,7-79,2)	69,0 (54,2-72,9)	0,533
A _{VENT} в последний день НИВЛ, %	75,7 (71,4-78,0)	64,3 (53,2-71,4)	0,007
Z _{HYPER} день 1, %	19,5 (16,3-30,5)	35,2 (25,0-45,0)	0,004
Z _{HYPER} день 3, %	21,8 (10,1-41,7)	34,6 (27,0-47,8)	0,058
Z _{HYPER} день 5, %	27,4 (19,7-37,0)	40,8 (24,0-50,8)	0,130
Z _{HYPER} день 7, %	26,0 (21,8-39,8)	35,0 (27,6-45,5)	0,125
Z _{HYPER} в последний день НИВЛ, %	20,6 (10,4-28,5)	32,7 (26,4-43,3)	0,003
T_{HYPER}/T_{INSP} день 1, %	44,9 (29,9-57,8)	57,1 (43,5-73,5)	0,052

Продолжение Таблицы 15

T_{HYPER}/ T_{INSP} день 3, %	45,3 (28,5-48,3)	58,8 (46,7-86,6)	0,021
T_{HYPER}/ T_{INSP} день 5, %	39,7 (28,7-72,1)	68,7 (63,6-83,3)	0,065
T_{HYPER}/ T_{INSP} день 7, %	49,2 (35,7-61,4)	70,0 (53,3-96,3)	0,047
T_{HYPER}/ T_{INSP} в последний день НИВЛ, %	37,5 (31,0-47,9)	65,3 (43,7-88,4)	0,001
Strain-vent index день 1	27,6 (22,0-48,6)	55,6 (37,2-62,4)	0,005
Strain-vent index день 3	30,9 (16,3-61,3)	56,0 (39,7-71,7)	0,056
Strain-vent index день 5	42,8 (25,3-60,1)	60,7 (42,9-83,4)	0,238
Strain-vent index день 7	35,7 (27,8-69,2)	59,0 (46,8-73,9)	0,157
Strain-vent index в последний день НИВЛ	26,9 (16,4-37,2)	57,9 (42,4-68,8)	<0,0001
Z_{RVD} день 1,%	1,2 (0,0-16,0)	5,0 (0,8-11,9)	0,566
Z_{RVD} день 3,%	7,4 (0,0-11,6)	5,0 (0,5-13,3)	0,855
Z_{RVD} день 5,%	4,5 (0,0-10,3)	5,8 (0,5-11,8)	0,709
Z_{RVD} день 7,%	0,0 (0,0-14,0)	2,0 (0,0-12,0)	0,595
Z_{RVD} в последний день НИВЛ,%	9,0 (0,0-13,0)	5,8 (0,8-13,7)	1,000
Примечание- A_{VENT} - площадь вентилируемых легких, отношение площади вентиляции к предполагаемой площади легких; Z_{HYPER} - отношение площади гиперинфляции к площади вентиляции; T_{HYPER}/ T_{INSP} - отношение времени гиперинфляции к времени вдоха; Strain-vent index- отношение площади гиперинфляции к доле вентилируемых легких (A_{VENT}); Z_{RVD} :- отношение зоны региональной задержки вентиляции к площади вентиляции			

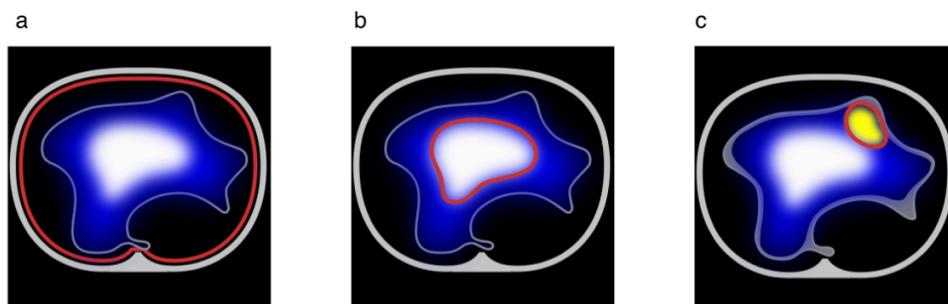


Рисунок 22 - Электроимпедансная томография, изображение

Примечание - **a** - предполагаемая площадь легких (S_{LUNG}) — черная, синяя и белая зоны внутри красной линии; площадь вентиляции (S_{VENT}) — синяя и белая зона внутри светло-серой линии; **b** - площадь перераздувания (S_{HYPER}) — белая зона; **c** - зона задержки вентиляции (S_{RVVD}) — желтая зона

4.2. Оценка биомеханики респираторной системы после неудачи неинвазивной вентиляции легких у интубированных пациентов

Мы оценивали показатели биомеханики дыхания во время проведения инвазивной вентиляции легких у пациентов после неудачи неинвазивной вентиляции легких. Мы использовали движущее давление и податливость респираторной системы при разных уровнях РЕЕР, построили статические инспираторные кривые «давление-объем» методом малого потока с оценкой нижней и верхней точки перегиба при величинах РЕЕР 5 и 14 мбар для выявления изменений в биомеханике дыхания [12].

Начальные параметры инвазивной вентиляции легких были следующими: дыхательный объем 450 (425-456) мл, РЕЕР 8 (8-9) мбар, частота дыхания 27 (26-28) в мин⁻¹. При использовании данных параметров давление плато составило 24 (23-28) мбар и статическая податливость респираторной системы была 25,8 (22,3-30,9) мл/мбар. При исходном уровне РЕЕР движущее давление составило 17,5 (13,8-20,4) мбар. Увеличение уровня РЕЕР выше 10 мбар приводило к значительному увеличению движущего давления и снижению податливости респираторной системы. Такая реакция на увеличение уровня РЕЕР

свидетельствует о низкой рекрутабельности альвеол. Увеличение РЕЕР в диапазоне с 5 до 10 мбар не продемонстрировало статистически значимого снижения податливости респираторной системы, несмотря на увеличение движущего давления, увеличение до 12 мбар значимо снизило статистическую податливость ($p=0,048$), а увеличение до 14 мбар привело к еще большему снижению статистической податливости ($p=0,001$). Аналогично статической податливости были достоверны и изменения движущего давления - при увеличении РЕЕР до 12 и 14 мбар движущее давление было достоверно выше ($p=0,048$ и $p=0,001$, соответственно), Таблица 16.

Таблица 16 - Движущее давление и статическая податливость у интубированных пациентов при увеличении уровня РЕЕР

	Положительное конечно-экспираторное давление (РЕЕР), мбар				
	5	8	10	12	14
Движущее давление, мбар	16,5 (14,0-20,5)	15,5 (13,0-20,0)	17,8 (14,0-21,0)	19,0* (15,0-23,0)	22,0* (16,5-26,3)
Cstat, мл/мбар	25,8 (22,3-30,9)	28,2 (23,3-34,5)	24,4 (22,2-30,9)	23,6* (19,3-28,4)	20,9* (16,4-26,6)
Примечание - Cstat - статическая податливость респираторной системы; * - $p<0,05$					

Увеличение дыхательного объема на 100 и 200 мл выше установленного привело к увеличению движущего давления и снижению податливости респираторной системы, что также свидетельствует о низкой рекрутабельности альвеол или об полном ее отсутствии у пациентов после неудачи НИВЛ. Такая реакция также говорит о высоком риске перераздувания уже открытых альвеол (strain) и о риске развития волюмотравмы, Таблица 17.

Таблица 17 - Движущее давление и статическая податливость у интубированных пациентов при увеличении дыхательного объема на 100 и 200 мл

	Дыхательный объём, мл		
	Исходный	+100 мл	+200 мл
Движущее давление, мбар	16,5 (14,0-20,5)	21,0 (17,0-25,0)*	26,0 (20,5-33,0)*
Cstat, мл/мбар	25,8 (22,3-30,9)	24,0 (18,9-30,5)	25,0 (21,8-31,6)*

Увеличение дыхательного объема на 100 мл от исходного статистически значимо увеличивало движущее давление ($p=0,038$), но не приводило к снижению податливости респираторной системы ($p=1,0$). Однако увеличение дыхательного объема от исходного на 200 мл достоверно увеличивало движущее давление ($p<0,001$) и снижало податливость респираторной системы ($p=0,031$) [12].

Для более точной оценки бимеханики дыхания у пациентов после неудачи НИВЛ мы построили инспираторные кривые «давление-объем». Для построения петель мы использовали метод малого потока. Мы проводили измерения величины нижней точки перегиба, которая свидетельствует о рекрутабельности альвеол или об ограничении инспираторного потока. После мы измеряли величину верхней точки перегиба, которая образуется из-за перераздувания альвеол или перерастяжения уже здоровых альвеол [12].

У большинства пациентов ($n=56$) мы не выявили нижней точки перегиба, что демонстрирует отсутствие зон ограничения инспираторного потока или вентилируемых зон легких со сниженной податливостью. Верхнюю точку перегиба при исходном уровне РЕЕР 5 мбар выявили у 75,4% пациентов ($n=43$), а при РЕЕР 14 мбар у 87,7% пациентов ($n=50$). Данные по величинам давления и объема у верхней и нижней точек перегиба представлены в Таблице 18 [12].

Таблица 18 - Давление и объем при достижении верхней точки перегиба при уровнях РЕЕР 5 и 14 мбар

	Положительное конечно-экспираторное давление (РЕЕР), мбар	
	5	14
Давление, мбар	21,0 (19,5-27,0)	29,7 (28,0-33,4)*
Объём, мл	469 (381-552)	299 (260-403)*
Cstat, мл/мбар	30,8 (24,5-36,1)	20,4 (9,4-24,5)
Примечание - Cstat - статическая податливость респираторной системы; * - $p < 0,05$		

Таким образом, увеличение дыхательного объема лишь немного выше безопасного уровня (до 469 (381-552) мл) у 75,4% пациентов вызывало волюмотравму (перерастяжение альвеол) каждый дыхательный цикл, а увеличение РЕЕР до 14 мбар вызывало перерастяжение открытых альвеол у 87,7% пациентов, и оно уже возникало при уровне дыхательного объема ниже рекомендованного (299 (260-403) мл). Отличия между величинами давления и объема на верхней точке перегиба при РЕЕР 5 и 14 мбар статистически достоверны ($p < 0,001$ для обоих). Такому перерастяжению альвеол сопутствовало снижение статической податливости респираторной системы с 30,8 (24,5-36,1) мл/мбар до 20,4 (9,4-24,5) мл/мбар. Типичная картина формы статической петли представлена на Рисунке 23.

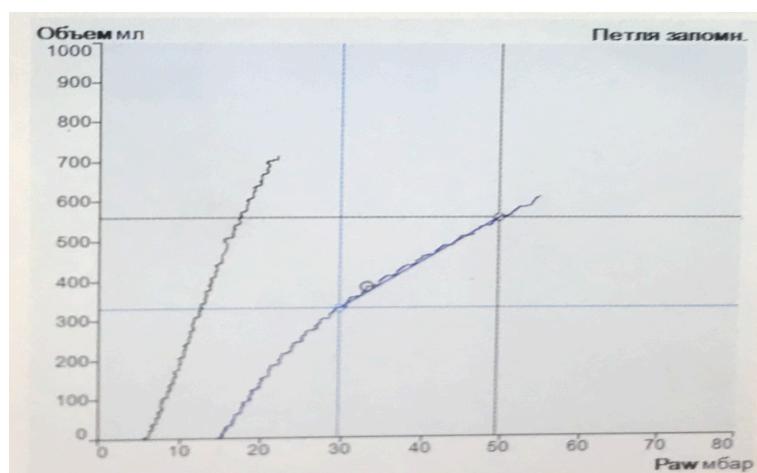


Рисунок 23 - Типичные инспираторные кривые «давление-объем» при величине РЕЕР 5 и 14 мбар

Результаты нашего исследования биомеханики дыхания демонстрируют биомеханические характеристики интубированных пациентов с COVID-19-ассоциированной ОДН при неудаче применения неинвазивной вентиляции легких [12]:

- электроимпедансная томография легких может служить предиктором неудачи неинвазивной вентиляции легких уже с первого дня, если процент зон предполагаемой гиперинфляции, зон с наивысшим импедансом (Z_{HYPER}), будет более 35,2% от доли вентилируемых легких. Разработанный нами Strain-vent index отражает отношение площади гиперинфляции к площади «здоровых легких» также показал свою прогностическую ценность в первый день НИВЛ;
- низкая рекрутабельность альвеол, о чем свидетельствует отсутствие нижней точки перегиба у подавляющего большинства интубированных пациентов и снижение податливости респираторной системы при увеличении уровня РЕЕР выше 10 мбар;
- высокий риск перераздувания уже открытых альвеол (волюмотравма/strain) уже при величине РЕЕР в 5 мбар и рекомендованном международными клиническими рекомендациями дыхательном объеме около 6 мл/кг идеальной массы тела, о чем свидетельствует наличие верхней точки перегиба у 75,4% пациентов при РЕЕР 5 мбар и рекомендованном дыхательном объеме, появляющейся лишь при небольшом превышении величины рекомендованного дыхательного объема;
- перераздувание альвеол становится неминуемым при каждом вдохе при величине РЕЕР 14 мбар, так как верхняя точка перегиба возникает при величине дыхательного объема ниже рекомендованного у 87,7% интубированных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ структуры пациентов с COVID-ассоциированной гипоксемической дыхательной недостаточностью, находящихся на лечении вне отделения интенсивной терапии и в ОРИТ, показал высокую эффективность использования низкопоточной оксигенотерапии и СРАР-терапии вне отделения реанимации. У части пациентов с более выраженной дыхательной недостаточностью и сохраняющейся преимущественно моноорганный легочной дисфункцией этих методов респираторной поддержки оказалось недостаточно. Интубация трахеи и начало инвазивной искусственной вентиляции легких при моноорганный легочной дисфункции на фоне медикаментозной иммуносупрессии, пожилого (или старческого) возраста и повышенной хрупкости несло очень высокие риски неблагоприятного исхода. Эти пациенты и послужили предметом нашего глубокого изучения.

Мы впервые в мире изучили возможность применения неинвазивной вентиляции легких у пациентов после неэффективности СРАР-терапии вне ОРИТ. Однако использование СРАР-терапии в профильном отделении могло задержать поступление в ОРИТ. Эффективность НИВЛ после неудачи СРАР-терапии составила всего 27%. Мы провели исследование биомеханики дыхания во время проведения инвазивной вентиляции легких после неудачи НИВЛ и нашли отсутствие субстрата для эффективной инвазивной вентиляции легких: низкую рекрутабельность альвеол и перераздувание уже открытых альвеол даже при рекомендованных клиническими рекомендациями «малых» дыхательных объемах. Мы впервые в мировой практике проводили построение статических петель «давление-объем» пациентам с COVID-19 после интубации трахеи в различных условиях - низком и высоком уровнях РЕЕР и при превышении дыхательного объема. У 87% пациентов перераздувание альвеол было выявлено при применении рекомендованных и апробированных в мультицентровых клинических исследованиях величинах дыхательного объема и РЕЕР 14 мбар, величина

которого также была использована во многих клинических исследованиях у пациентов с COVID-19. И даже при «низком» уровне PEEP 5 мбар мы выявили перераздувание альвеол при рекомендованном уровне дыхательного объема у 75% пациентов.

Для уменьшения риска вызванного пациентом самоповреждения легких на фоне проведения неинвазивной вентиляции легких необходимо как можно раньше найти временную точку ее неэффективности для своевременного начала инвазивной ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов и глубокой седации для контроля за повреждением легких. Для выявления таких предикторов мы использовали как простые клинические маркеры (частоту дыхания, работу вспомогательных дыхательных мышц, насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру), так и более сложные физиологические методы: расчет индекса PaO_2/FiO_2 , альвеолярного мертвого пространства, измерение параметров респираторного паттерна - потока, дыхательного объема, времени вдоха. В дополнение к этому мы впервые использовали электроимпедансную томографию легких как инструмент прогноза неудач НИВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН, при помощи которой впервые показали прогностическую значимость площади зон перераздувания альвеол и времени перераздувания альвеол по отношению к дыхательному циклу.

В результате исследования нами были выявлено, что в первые сутки от начала НИВЛ мы не можем прогнозировать неудачу НИВЛ при помощи используемых рутинно в клинике физиологических методов, однако, электроимпедансная томография позволяет прогнозировать ее на основании наличия большой площади перераздувания альвеол и времени перераздувания по отношению к дыхательному циклу. Применяемые рутинно клинические и физиологические исследования смогли достаточно точно прогнозировать неудачу НИВЛ только через 48 часов от ее начала, и наиболее точными среди них оказались такие простые инструменты, как умеренная работа вспомогательных мышц шеи, ROX-индекс и частота дыхания. Мы впервые применили и валидировали шкалу работы дыхательных мышц (шкала Патрика) у пациентов с гипоксемической ОДН

вследствие COVID-19. Алгоритм диагностики неэффективности НИВЛ представлен на Схеме 1 [12,108-110].

Таким образом, в результате работы мы показали возможность применения НИВЛ у пациентов с COVID-19 и тяжелой степенью гипоксемии на фоне высокого риска развития нозокомиальной пневмонии и неблагоприятного исхода в случае интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ (иммуносупрессия, пожилой и старческий возраст, хрупкость пациента) и нашли физиологические предикторы ее неудачи, которая ассоциирована с вызванным пациентом самоповреждением легких. Наша работа ставит под сомнение успех ранней интубации трахеи у пациентов с COVID-19 в качестве терапии первой линии и дает алгоритм для правильного применения НИВЛ у этой категории пациентов [12,108-110].

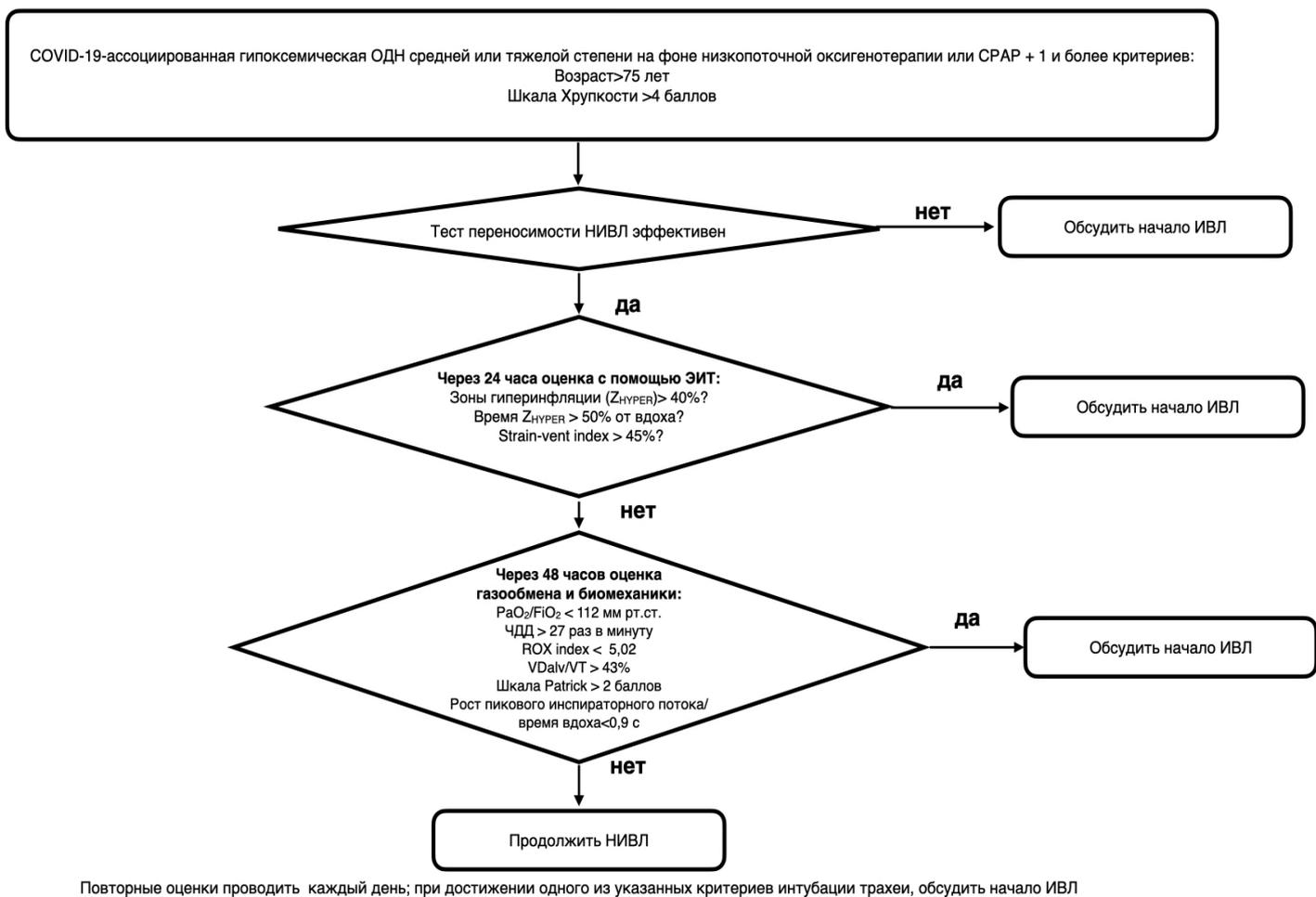


Схема 1 - Алгоритм диагностики неэффективности НИВЛ

ВЫВОДЫ

1. Прогнозировать неэффективность НИВЛ у пациентов, которые не ответили на стандартную оксигенотерапию или СРАР и были переведены в ОРИТ, следует не позднее 48 часов от начала НИВЛ на основании следующих показателей газообмена: ROX -индекс $< 5,02$, $PaO_2/FiO_2 < 112$ мм рт. ст., $P_{ET}CO_2 < 19,5$ мм рт. ст. и $VD_{alv}/V_t > 43\%$ [108].
2. Прогнозировать неэффективность НИВЛ у пациентов, которые не ответили на стандартную оксигенотерапию или СРАР и были переведены в ОРИТ, следует не позднее 48 часов от начала НИВЛ на основании следующих показателей биомеханики дыхания: частота дыхания > 27 в минуту, оценка по шкале Патрика ≥ 2 (слабовыраженная работа шейных дыхательных мышц), увеличение пиковой скорости вдоха или укорочение времени вдоха от исходной, минутная вентиляция $> 15,4$ л/мин [108].
3. При выборе НИВЛ в качестве терапии гипоксемической ОДН при COVID-19 следует учитывать, что неудачи НИВЛ будут выше у пожилых и/или ослабленных пациентов, при более длительном течении COVID-19 до начала НИВЛ и у пациентов, которые не реагировали на СРАР или низкопоточную оксигенотерапию вне отделения интенсивной терапии. [108].
4. Прогнозировать неудачу НИВЛ возможно уже в первые сутки от начала НИВЛ по данным электроимпедансной томографии на основании отношения площади гиперинфляции к площади вентиляции ($Z_{HYPER} > 39,7\%$), а также разработанного Strain-Vent индекса ($> 55,6$). [110].
5. При неудаче НИВЛ у интубированных пациентов с COVID-19-ассоциированной дыхательной недостаточностью терапевтические возможности инвазивной вентиляции легких крайне ограничены, так как отмечена низкая рекрутабельность альвеол и существует высокий риск перераздувания уже открытых альвеол (волюмотравма/strain), который возникает уже при величине $PEEP$ в 5 мбар и рекомендованном

международными клиническими рекомендациями дыхательном объеме около 6 мл/кг идеальной массы тела; перераздувание альвеол становится неминуемым при каждом вдохе при величине PEEP 14 мбар [12,108, 109].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенных исследований сформулированы следующие практические рекомендации:

1. Если пациент не нуждался в экстренной интубации трахеи после поступления в ОРИТ, то в первые сутки проведения НИВЛ для прогноза ее неудачи следует использовать электроимпедансную томографию с оценкой отношения площади гиперинфляции к площади вентиляции (Z_{HYPER}), а также разработанного Strain-Vent индекса - при увеличении (Z_{HYPER})>39,7% или при увеличении Strain-Vent индекса >55,6 рассмотреть необходимость начала инвазивной ИВЛ [110].
2. Если пациент не нуждался в экстренной интубации трахеи после поступления в ОРИТ, то через 48 часов от начала НИВЛ следует оценить параметры газообмена (ROX-индекс, PaO_2/FiO_2 , ЧД, $P_{ET}CO_2$ и VD_{alv}/V_t) и биомеханики дыхания (оценка работы вспомогательных дыхательных мышц по шкале Патрика, пиковая скорость потока на вдохе, минутная вентиляция) [108].
3. При снижении ROX-индекса < 5,02, PaO_2/FiO_2 <112 мм рт.ст., $P_{ET}CO_2$ <19,5 мм рт. ст, сохранении работы вспомогательных дыхательных мышц шеи, частоты дыхания выше 27 в минуту, VD_{alv}/V_t >43%, минутной вентиляции > 15,4 л/мин или увеличении пикового инспираторного потока от исходного следует рассмотреть необходимость начала инвазивной ИВЛ [108].
4. При неудаче НИВЛ у интубированных пациентов следует оценить рекрутабельность альвеол и пределы безопасного дыхательного объема, измеряя движущее давление на разных уровнях РЕЕР в диапазоне от 5 до 14 мбар и при увеличении дыхательного объема на 100 и 200 мл; увеличение движущего давления при увеличении РЕЕР будет свидетельствовать о перерастяжении уже раздутых альвеол. [12, 109].
5. После интубации трахеи у пациентов после неудачи НИВЛ следует использовать РЕЕР не выше 10 мбар и дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела и

даже ниже, чтобы минимизировать волюмотравму и перерастяжение альвеол, которые возникают каждый вдох. [12, 109].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПО - высокопоточная кислородотерапия

ИМТ - индекс массы тела

КТ - компьютерная томография

НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких

ОДН - острая респираторная недостаточность

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ЭИТ - электроимпедансная томография

ЭКМО - экстракорпоральное мембранное оксигенация

ЧДД - частота дыхания

AUROC - area under receiver operator curve - площадь под кривой рабочих характеристик приёмника

CPAP (continuous positive airway pressure) - постоянное положительное давление в дыхательных путях

FiO₂ (inspiratory fraction of oxygen) - доля вдыхаемого кислорода

IBW (ideal body weight) - идеальная масса тела

PaCO₂ (arterial carbon dioxide tension) - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ (partial pressure of oxygen in arterial blood) - парциальное давление кислорода в артериальной крови

PETCO₂ (end-expiratory carbon dioxide tension) - давление углекислого газа в конце выдоха

PIF (peak inspiratory flow) - пиковый вдохной поток

P-SILI (patient self-inflicted lung injury) - самопроизвольное повреждение легких пациентом

RASS (Richmond Agitation-Sedation Score) - шкала возбуждения и седации Ричмонда

ROC (receiver operator curve) - кривая рабочих характеристик приёмника

SpO_2 (peripheral oxygen saturation) - периферическое насыщение кислородом

T_i (inspiratory time) - время вдоха

$V_{D_{alv}}/V_T$ (alveolar dead space) - альвеолярное мертвое пространство

VR (ventilatory ratio) - вентиляционное соотношение

V_T (tidal volume) - дыхательный объем

V_{te} (exhaled tidal volume) - дыхательный объем выдоха

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кассиль, В. Л. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких / В. Л. Кассиль, М. А. Выжигина, Г. С. Лескин. - Москва: Медицина, 2004. - 480 с. - ISBN 5-225-04786-6.
2. Авдеев, С. Н. Острая дыхательная недостаточность: основные подходы к диагностике и терапии / С. Н. Авдеев // Практическая пульмонология. - 2005. - № 4. - С. 25–29.
3. Авдеев, С. Н. Дыхательная недостаточность / С. Н. Авдеев // Практическая пульмонология. - 2004. - № 2. - С. 11–15.
4. Биркун, А. А. Острая дыхательная недостаточность / А. А. Биркун, О. О. Осунсания // Медицина неотложных состояний. - 2016. – Т. 78, № 7. - С. 102–108.
5. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V. M. Ranieri, G. D. Rubinfeld, B. T. Thompson, [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307. - № 23. - P. 2526–2533.
6. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. / А. И. Ярощецкий, А. И. Грицан, С. Н. Авдеев, [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2020. - № 2 (2020). - С. 5–39.
7. Gattinoni, L. Regional physiology of ARDS / L. Gattinoni, T. Tonetti, M. Quintel // Critical Care. - 2017. – Vol. 21. - № 3. - P. 9–14.
8. Голубев, А. М. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома / А. М. Голубев, В. В. Мороз, Д. В. Сундуков // Общая реаниматология. - 2012. – Т.8, № 4. - С. 13–21.
9. Мороз, В. В. ОРДС - патогенез и терапевтические мишени / В. В. Мороз, В. А. Викторович, А. М. Голубев // Анестезиология и реаниматология. - 2014. - № 4. - С. 45–52.
10. Roesthuis, L. Advanced respiratory monitoring in COVID-19 patients: use less PEEP! / L. Roesthuis, M. Van Den Berg, H. Van Der Hoeven // Critical care (London, England). – 2020. – Vol. 24. - № 1. - P. 1–4.

11. Positive end-expiratory pressure titration in COVID-19 acute respiratory failure: electrical impedance tomography vs. PEEP/FiO₂ tables / N. Sella, F. Zarantonello, G. Andreatta, [et al.] // *Critical care* (London, England). – 2020. – Vol. 24. - № 1. - P. 1–3.
12. Potential for the lung recruitment and the risk of lung overdistension during 21 days of mechanical ventilation in patients with COVID-19 after noninvasive ventilation failure: the COVID-VENT observational trial / A. I. Yaroshetskiy, S. N. Avdeev, M. E. Polittov, [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2022. – Vol. 22. - № 1. - P. 1–13.
13. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi, [et al.] // *Intensive care medicine*. - 2020. – Vol. 46.- № 6. - P. 1099–1102.
14. Gattinoni, L. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? / L. Gattinoni, D. Chiumello, S. Rossi // *Critical care* (London, England). - 2020. – Vol. 24.- № 1. - P. 1–3.
15. Guarnera, A. Idiopathic Interstitial Pneumonias and COVID-19 Pneumonia: Review of the Main Radiological Features and Differential Diagnosis / A. Guarnera, E. Santini, P. Podda // *Tomography* (Ann Arbor, Mich.). - 2021. – Vol. 7.- № 3. - P. 397–411.
16. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun, [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295. - № 3. - P. 715–721.
17. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update—Radiology Scientific Expert Panel / J.P. Kanne, B.P. Little, J.H. Chung, [et al.] // *Radiology*. - 2020. – Vol. 296.- № 2. - P. 113–114.
18. Sheard, S. Imaging of acute respiratory distress syndrome / S. Sheard, P. Rao, A. Devaraj // *Respiratory care*. – 2012. – Vol. 57. - № 4. - P. 607–612.
19. Progression from Pneumonia to ARDS as a Predictor for Fatal COVID-19 / C.Y. Hsu, C.C. Lai, Y.P. Yeh, [et al.] // *Journal of infection and public health*. - 2021. – Vol. 14.- № 4. - P. 504–507.
20. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome / D.R. Dantzker, C.J. Brook, P. Dehart, [et al.] // *The American review of respiratory disease*. - 1979. – Vol. 120.- № 5. - P. 1039–1052.

21. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis / J. Pensier, A. de Jong, Z. Hajjej, [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2019. – Vol. 45. - № 12. - P. 1691–1702.
22. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study / D. Chiumello, M. Busana, S. Coppola, [et al.] // *Intensive care medicine*. - 2020. – Vol. 46.- № 12. - P. 2187–2196.
23. Tobin, M. J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians / M. J. Tobin, F. Laghi, A. Jubran // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – Vol. 202. - № 3. - P. 356–360.
24. Silent Hypoxemia in Patients with COVID-19 Pneumonia: A Review / L. Guo, Z. Jin, T.J. Gan, [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. - 2021. Vol.- 27. - P. 1–5.
25. Ярошецкий, А. И. Респираторная поддержка как по нотам. С точки зрения физиологии пациента и доказательной медицины / А. И. Ярошецкий; - Москва : ЭКСМО, 2023. - 640 с. – ISBN 978-5-04-171053-8.
26. 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.
27. 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. Connolly, [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327. - № 6. - P. 546–558.
28. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? / Z. P. Sullivan, L. Zazzeron, L. Berra, [et al.] // *Journal of intensive care*. – 2022. – Vol. 10. - № 1. - P. 1–10.
29. Noninvasive respiratory support outside the intensive care unit for acute respiratory failure related to coronavirus-19 disease: a systematic review and meta-analysis / G.

Cammarota, T. Esposito, D. Azzolina, [et al.] // *Critical care* (London, England). - 2021. – Vol. 25. - № 1. - P. 1–14.

30. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19/ S.N. Avdeev, A.I. Yaroshetskiy, N.A. Tsareva, [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. - 2021. – Vol. 39. - P. 154–157.

31. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS /D.L. Grieco, S.M. Maggiore, O. Roca, [et al.] // *Intensive care medicine*. - 2021. – Vol. 47.- № 8. - P. 851–866.

32. Effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of COVID-19-associated acute hypoxemic respiratory failure: a single center, non-ICU setting experience /A. Faraone, C. Beltrame, A. Crociani, [et al.] // *Internal and emergency medicine*. - 2021. – Vol. 16. - № 5. - P. 1183–1190.

33. Use of noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis / H.B. Huang, B. Xu, G.Y. Liu, [et al.] // *Critical care* (London, England). - 2017. – Vol. 21.- № 1. - P. 1509–1525.

34. Non-invasive ventilation in cardiac surgery: a concise review / L. Cabrini, V.P. Plumari, L. Nobile, [et al.] // *Heart, Lung and Vessels*. - 2013. – Vol. 5.- № 3. – P. 137–141.

35. Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pneumonia and extrapulmonary sepsis / P. Razlaf, D. Pabst, M. Mohr, [et al.] // *Respiratory medicine*. – 2012. – Vol. 106. - № 11. -P. 1509–1516.

36. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure / G. Hilbert, D. Gruson, F. Vargas, [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 344. - № 7. - P. 481–487.

37. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia / C. Franco, N. Facciolongo, R. Tonelli, R. Dongilli, [et al.] // *The European respiratory journal*. - 2020. – Vol. 56. - № 5. - P. 1–9.

38. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak / A. Coppadoro, A. Benini, R. Fruscio, [et al.] // *Critical Care*. - 2021. – Vol. 25.- № 1. - P. 1–10.

39. Otair, H. Ventilator- and interface-related factors influencing patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation / H. Al Otair, A. Bahammam // *Annals of thoracic medicine*. – 2020. – Vol. 15. - № 1. - P. 1–8.
40. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency / L. Pisani, A. Carlucci, S. Nava, [et al.] // *Minerva anesthesiologica*. – 2012. – Vol. 78. - № 10. - P. 1154–1161.
41. Face Masks for Noninvasive Ventilation: Fit, Excess Skin Hydration, and Pressure Ulcers / M. O. Visscher, C. C. White, J. M. Jones, [et al.] // *Respiratory care*. – 2015. – Vol. 60. - № 11. - P. 1536–1547.
42. Rescue therapy by switching to total face mask after failure of face mask-delivered noninvasive ventilation in do-not-intubate patients in acute respiratory failure / M. Lemyze, J. Mallat, O. Nigeon, [et al.] // *Critical care medicine*. - 2013. – Vol. 41.- № 2. - P. 481–488.
43. Pisani, L. Oronasal mask versus helmet in acute hypercapnic respiratory failure / L. Pisani, C. Mega, R. Vaschetto // *The European respiratory journal*. – 2015. – Vol. 45. - № 3. - P. 691–699.
44. Cammarota, G. Comfort During Non-invasive Ventilation / G. Cammarota, R. Simonte, E. De Robertis // *Frontiers in medicine*. - 2022. – Vol. 9. - P. 1–9.
45. Prediction of Noninvasive Ventilation Failure in COVID-19 Patients: When Shall We Stop? / L. Neves da Silva, R. Domingues Fernandes, R. Costa, [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. - № 10. - P. 1–11.
46. Comparisons of early and late presentation to hospital in COVID-19 patients / S. Williams, N. Sheard, B. Stuart, [et al.] // *Respirology (Carlton, Vic.)*. – 2021. – Vol. 26. - № 2. - P. 204–205.
47. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study / P. D. Wendel-Garcia, A. Mas, C. González-Isern, [et al.] // *Critical care (London, England)*. – 2022. – Vol. 26. - № 1. - P. 1–13.
48. High risk of patient self-inflicted lung injury in COVID-19 with frequently encountered spontaneous breathing patterns: a computational modelling study / L.

Weaver, A. Das, S. Saffaran, [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2021. – Vol. 11. - № 1. - P. 1–8.

49. Noninvasive respiratory support and patient self-inflicted lung injury in COVID-19: a narrative review / D. Battaglini, C. Robba, L. Ball, [et al.] // *British journal of anaesthesia*. - 2021. – Vol. 127.- № 3. - P. 353–364.

50. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study / R. Tonelli, R. Fantini, L. Tabbi, [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – Vol. 202. - № 4. - P. 558–567.

51. High Respiratory Drive and Excessive Respiratory Efforts Predict Relapse of Respiratory Failure in Critically Ill Patients with COVID-19 / P. Esnault, M. Cardinale, S. Hraiech, [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. - 2020. – Vol. 202.- № 8. - P. 1173–1178.

52. Feasibility of non-invasive respiratory drive and breathing pattern evaluation using CPAP in COVID-19 patients /A. Dargent, C.J. Brook, P. Dehart, [et al.] // *Journal of critical care*. - 2022. – Vol. 69. - P. 1–7.

53. Driving Pressure in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome Is Associated with Respiratory Distress Duration before Intubation / V. S. Tsolaki, G. E. Zakyntinos, K. D. Mantzarlis, [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – Vol. 204. - № 4. - P. 478–481.

54. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19/ A. Kovács, P. Palásti, D. Veréb, [et al.] // *European radiology*. - 2021. – Vol. 31.- № 5. - P. 2819–2824.

55. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19 / J. P. Salameh, M. Leeftang, L. Hoof, [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2020. – Vol. 9. - № 9. - P. 1–172.

56. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update—Radiology Scientific Expert Panel / J.P. Kanne, B.P. Little, J.H. Chung, [et al.] // *Radiology*. - 2020. – Vol. 296.- № 2. - P. 113–114.

57. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features / J. Wu, X. Wu, W. Zeng, [et al.] // *Investigative radiology*. – 2020. – Vol. 55. - № 5. - P. 257–261.
58. Acute respiratory distress in adults / D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, [et al.] // *Lancet (London, England)*. - 1967. – Vol. 2, № 7511. - P. 319–323.
59. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO₂/Fio₂ ratio and its differential response to conventional therapy. Prostaglandin E1 Study Group / R.C. Bone, S.E. Overbeek, A.F. Verbraak, [et al.] // *Chest*. -1989. – Vol. 96.- № 4. - P. 849–851.
60. Covelli, H. D. Oxygen derived variables in acute respiratory failure / H.D. Covelli, V.J. Nesson, W.K.I. Tuttle // *Critical Care Medicine*. - 1983. – Vol. 11. - № 8. - P. 646–649.
61. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial / B. K. Patel, K. S. Wolfe, A. S. Pohlman, [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. - № 22. - P. 2435–2441.
62. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARD-COVID) / G. Bellani, G. Grasselli, M. Cecconi, [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. - 2021. – Vol. 18.- № 6. - P. 1020–1026.
63. Reliability of methods to estimate the fraction of inspired oxygen in patients with acute respiratory failure breathing through non-rebreather reservoir bag oxygen mask / R. Coudroy, J.P. Frat, C. Girault, [et al.] // *Thorax*. - 2020. – Vol. 75.- № 9. - P. 805–807.
64. El-Khatib, M. F. Clinical relevance of the PaO₂/FiO₂ ratio / M.F. El-Khatib, G.W. Jamaledine // *Critical care (London, England)*. - 2008. – Vol. 12.- № 1. - P. 1–2.
65. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance / D.S. Karbing, S. Kjærgaard, B.W. Smith, [et al.] // *Critical care (London, England)*. - 2007. – Vol. 11.- № 6. - P. 1–8.
66. Continuous positive airway pressure for respiratory support during COVID-19 pandemic: a frugal approach from bench to bedside / G. Carteaux, M. Pons, F. Morin, [et al.] // *Annals of Intensive Care*. - 2021. – Vol. 11.- № 1. - P. 1–14.

67. Ventilatory ratio: a simple bedside measure of ventilation / P. Sinha, N. Fauvel, S. Singh, [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2009. – Vol. 102. - № 5. - P. 692–697.
68. Physiologic analysis and clinical performance of the ventilatory ratio in acute respiratory distress syndrome / P. Sinha, C. Calfee, J. Beitler, [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 199. - № 3. - P. 333–341.
69. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy / O. Roca, B. Caralt, J. Messika, [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – Vol. 199. - № 11. - P. 1368–1376.
70. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis / J. Prakash, P. Bhattacharya, A. Yadav, [et al.] // *Journal of critical care*. – 2021. – Vol. 66. - P. 102–108.
71. Predictors of Noninvasive Respiratory Support Failure in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study / R. Zablockis, G. Šlekytė, R. Mereškevičienė, [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2022. – Vol. 58. - № 6. - P. 1–12.
72. COVID-19 pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. Authors' reply / M. L. Vega, R. Dongilli, G. Olaizola, [et al.] // *Pulmonology*. – 2021. – Vol. 27. - № 5. - P. 475–476.
73. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А. И. Ярошецкий, А. В. Власенко, А. И. Грицан, [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. - 2019. - № 6. - С. 5–19.
74. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume / G. Carteaux, T. Millán-Guilarte, N. De Prost, [et al.] // *Critical care medicine*. - 2016. № 2 (44). - P. 282–290.
75. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure / W. Patrick, K. Webster, L. Ludwig, [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 1996. – Vol. 153. - № 3. - P. 1005–1011.

76. Frailty in elderly people / A. Clegg, J. Young, S. Iliffe, [et al.] // *Lancet* (London, England). - 2013. – Vol. 381.- № 9868. - P. 752–762.
77. The identification of frailty: a systematic literature review / S. A. Sternberg, A. W. Schwartz, S. Karunanathan, [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol. 59. - № 1. - P. 2129–2138.
78. A scoping review of the Clinical Frailty Scale / S. Church, E. Rogers, K. Rockwood, [et al.] // *BMC geriatrics*. - 2020. – Vol. 20.- № 1. - P. 1–18.
79. Whiteley, J. P. Variation of venous admixture, SF6 shunt, PaO₂, and the PaO₂/FIO₂ ratio with FIO₂ / J. P. Whiteley, D. J. Gavaghan, C. E. W. Hahn // *British journal of anaesthesia*. – 2002. – Vol. 88. - № 6. -P. 771–778.
80. 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. 1–11.
81. Марченков, Ю. В. Патофизиология рекрутирующей вентиляции и ее влияние на биомеханику дыхания (обзор литературы) / Ю. В. Марченко, В. В. Мороз, В. В. Измайлов // *Анестезиология и реаниматология*. - 2012. - № 3. - С. 34–41.
82. Albert, R. K. Gas exchange in the respiratory distress syndromes / R. K. Albert, A. Jobe // *Comprehensive Physiology*. - 2012. – Vol. 2.- № 3. - P. 1585–1617.
83. Effectiveness of prone position in acute respiratory distress syndrome and moderating factors of obesity class and treatment durations for COVID-19 patients: A meta-analysis / F. Ashra, R. Chen, X.L. Kang, [et al.] // *Intensive & critical care nursing*. - 2022. – Vol. 72. - P. 1–5.
84. Jong, A. De ARDS in Obese Patients: Specificities and Management / A. De Jong, D. Verzilli, S. Jaber // *Critical care* (London, England). - 2019. – Vol. 23.- № 1. - P. 1–9.
85. Piehl, M. A. Use of extreme position changes in acute respiratory failure / M. A. Piehl, R. S. Brown // *Critical care medicine*. – 1976. – Vol. 4. - № 1. - P. 13–14.
86. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Munshi, L. Del Sorbo, N. Adhikari, [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2017. – Vol. 14. - № Supplement_4. - P. 280–288.

87. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography / J. A. Victorino, J. B. Borges, V. N. Okamoto, [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2004. – Vol. 169. - № 7. - P. 791–800.
88. Regional lung ventilation and perfusion by electrical impedance tomography compared to single-photon emission computed tomography / B. Hentze, T. Muders, H. Luepschen, [et al.] // Physiological measurement. - 2018. – Vol. 39.- № 6. - P. 1–22.
89. Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury / H. Wrigge, J. Zinserling, T. Muders, [et al.] // Critical care medicine. – 2008. – Vol. 36. - № 3. - P. 903–909.
90. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome / M.C. Bachmann, C. Morais, G. Bugedo, [et al.] // Critical care (London, England). - 2018. – Vol. 22. - № 1. - P. 1–11.
91. The incidence and interpretation of large differences in EIT-based measures for PEEP titration in ARDS patients / Z. Zhao, L. Lee, M. Chang, [et al.] // Journal of clinical monitoring and computing. – 2020. – Vol. 34. - № 5. - P. 1005–1013.
92. Derecruitment volume assessment derived from pressure-impedance curves with electrical impedance tomography in experimental acute lung injury / X. M. Sun, G. Q. Chen, Y. M. Wang, [et al.] // The Journal of international medical research. – 2020. – Vol. 48. - № 8. - P. 1–13.
93. Electrical impedance tomography to titrate positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome / F. Perier, S. Tuffet, T. Maraffi, [et al.] // Critical care (London, England). – 2020. – Vol. 24. - № 1. - P. 1–9.
94. EIT based pulsatile impedance monitoring during spontaneous breathing in cystic fibrosis / S. Krueger-Ziolek, B. Schullcke, B. Gong, [et al.] // Physiological measurement. - 2017. – Vol. 38.- № 6. - P. 1214–1225.

95. Pilot Study on Electrical Impedance Tomography During CPAP Trial in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia: The Bright Side of Non-invasive Ventilation / M. Rauseo, L. Mirabella, D. Laforgia, [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12. - P. 1–9.
96. The pressure-volume diagram of the thorax and lung / H. Rahn, A. B. Otis, W. O. Fenn // *The American journal of physiology*. – 1946. – Vol. 146. - № 2. – P. 161–178.
97. Brochard, L. What is a pressure–volume curve? / L. Brochard // *Critical Care*. - 2006. – Vol. 10.- № 4. -P. 156–159.
98. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease / K.J. Falke, H. Pontoppidan, A. Kumar, [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. - 1972. – Vol. 51.- № 9. - P. 2315–2323.
99. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome / D. Matamis, F. Lemaire, A. Harf, [et al.] // *Chest*. – 1984. – Vol.86. - № 1. - P. 58–66.
100. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point / B. Jonson, J.C. Richard, C. Straus, [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. - 1999. – Vol. 159.- № 4.- Pt 1. - P. 1172–1178.
101. Pressure-volume analysis of the lung with an exponential and linear-exponential model in asthma and COPD. Dutch CNSLD Study Group / J. Bogaard, S.E. Overbeek, A.F. Verbraak, [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 1995. – Vol. 8.- № 9. - P. 1525–1531.
102. Bone, R. C. Diagnosis of causes for acute respiratory distress by pressure-volume curves / R.C. Bone // *Chest*.- 1976. – Vol. 60. - №6 – P. 740-746.
103. Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients /L. Gattinoni, F. Vagginelli, D. Chiumello, [et al.] // *Critical care medicine*. - 2003. – Vol. 31. - № 4 Suppl. - P. 300–304.

104. Harris, R. S. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome / R.S. Harris, D.R. Hess, J.G. Venegas // American journal of respiratory and critical care medicine. - 2000. – Vol. 161.- № 2.- Pt 1. - P. 432–439.
105. A new device for measurement of pulmonary pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation / B. Mankikian, F. Lemaire, S. Benito, [et al.] // Critical care medicine. - 1983. – Vol. 11. - № 11. - P. 897–901.
106. Maggiore, S. What has been learnt from P/V curves in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome / S. M. Maggiore, J. C. Richard, L. Brochard // The European respiratory journal. Supplement. – 2003. – Vol. 42. - № 42. - P. 22–26.
107. Maggiore, S. M. Pressure-volume curve: methods and meaning / S.M. Maggiore, L. Brochard // Minerva Anestesiologica. - 2001. – Vol. 67.- № 4. - P. 228–237.
108. Breathing pattern, accessory respiratory muscles work, and gas exchange evaluation for prediction of NIV failure in moderate-to-severe COVID-19-associated ARDS after deterioration of respiratory failure outside ICU: the COVID-NIV observational study / A. I. Yaroshetskiy, Z. M. Merzhoeva, N. A. Tsareva, [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2022. - Vol. 307. - № 22. – P. 1-14.
109. Higher PEEP in intubated COVID-19-associated ARDS patients? We are not sure / A. I. Yaroshetskiy, G. S. Nuralieva, A. P. Krasnoshchekova, [et al.] // Crit Care. – 2022. – Vol. 325. - № 26. – P. 1-3.
110. Роль электроимпедансной томографии в прогнозировании неудач неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19-ассоциированной гипоксемической острой дыхательной недостаточностью: проспективное наблюдательное исследование / А.П. Краснощекова, А.И. Ярошецкий, Т.С. Серкова, [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2024. - №2.- С. 62–72.

111. Министерство здравоохранения Российской Федерации: офиц. сайт. – Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (дата обращения 22.04.2024)
112. Гельфанд, Б. Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. / Б. Р. Гельфанд, В. С. Савельева.- Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. - 408 с.

Приложение А

Таблица А.1 - Шкала Патрика

Параметры	Баллы
Нет видимых тонических или фазных сокращений шейных мышц	0
Шейные мышцы напряжены, но без изменений в фазу дыхания (тоническая активность)	1
Небольшие сокращения шейных дыхательных мышц	2
Умеренные сокращения шейных дыхательных мышц (без втяжения надключичных и межреберных промежутков)	3
Сильная фазная активность шейных мышц с втяжением надключичных и межреберных промежутков	4
Сильная фазная активность шейных мышц с абдоминальным парадоксом (до начала НИВЛ, через 1-2, 24, 48, 72 часа, на 7-е сутки и в последний день применения НИВЛ)	5

Приложение Б

Таблица Б.1 - Шкала Хрупкости

1	Крепкие, активные, энергичные и целеустремленные люди. Они, как правило, регулярно занимаются спортом и являются одними из самых здоровых для своего возраста.
2	Люди без активных жалоб, но в более худшей форме, чем категория 1. Нет регулярной физической активности.
3	Люди с хорошо контролируемыми заболеваниями, без регулярной физической активности.
4	Люди, которые не нуждаются в повседневной помощи, но их симптомы нередко ограничивают деятельность. Частой жалобой является «заторможенность» и/или усталость в течение дня.
5	Люди, у которых часто наблюдается более выраженная заторможенность и которым требуется помощь в выполнении инструментальной повседневной деятельности (финансы, транспорт, тяжелая работа по дому). Как правило, ухудшается способность ходить за покупками и самостоятельно выходить на улицу, готовить еду, принимать лекарства и начинает ограничиваться легкая работа по дому.
6	Люди, которым нужна помощь во всех делах вне дома и в ведении домашнего хозяйства, часто испытывают проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при купании и могут нуждаться в минимальной помощи при одевании.
7	Люди, которые полностью зависят от постороннего ухода, независимо от причин (физических или когнитивных). Несмотря на это, они выглядят стабильными и не подвержены высокому риску смерти (в течение ~8 месяцев).
8	Люди, которые полностью зависят от постороннего ухода и приближается к концу жизни. Как правило, они не могут оправиться даже от незначительного заболевания.
9	Люди с ожидаемой продолжительностью жизни <6 месяцев, которые в остальном не страдают от сильной слабости. (Многие неизлечимо больные люди могут продолжать заниматься спортом до самой смерти).

Приложение В

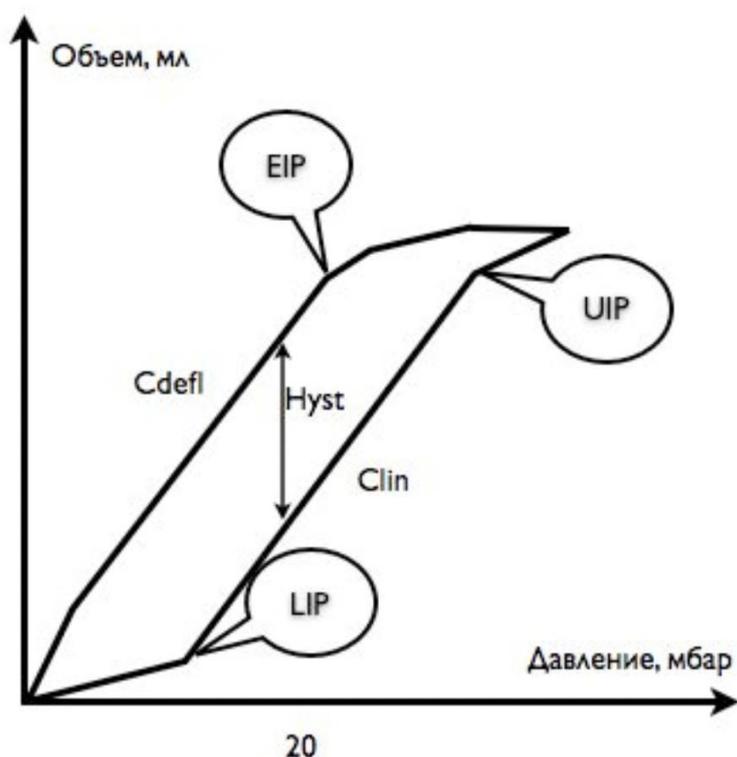


Рисунок В.1 - Статическая петля давление-объем

LIP (lower inflection point)- нижняя точка перегиба. Место перехода к линейной части податливости на инспираторной части петли.

Clin - линейная часть инспираторной петли с наибольшей податливостью.

UIP (upper inflection point)- верхняя точка перегиба. Место перехода к участку инспираторной петли со сниженной податливостью.

EIP (expiratory inflection point)- экспираторный перегиб. Место перехода на экспираторную часть петли с максимальной линейной податливостью.

Hyst (hysteresis)- гистерезис. Разница объема легких между экспираторной и инспираторной частью петли при давлении в 20 мбар.

Приложение Г

Индекс Тобина (rapid shallow breathing index, RSBI)- индекс частого и поверхностного дыхания.

$$RSBI = f/V_t$$

f (respiratory frequency)- частота дыхательных движений за 1 минуту

V_t (volume tidal)- дыхательный объем, л

Приложение Д

Таблица Д.1 - Шкала НАСОР

Параметры		Баллы
ЧСС (уд/мин)	≥ 121	1
	≥ 7.35	0
рН	7.30-7.34	2
	7.25-7.29	3
	< 7.25	4
	15	0
Сознание (ШКГ)	13-14	2
	11-12	5
	≤ 10	10
	≥ 201	0
Оксигенация (PaO_2/FiO_2), mm Hg	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
	≤ 100	6
	ЧДД	≤ 30
31-35		1
36-40		2
41-45		3
≥ 46		4

Приложение Е

Таблица Е.1 - Шкала NEWS 2

Параметр	Баллы
Частота дыхания за 1 минуту	
≤ 8	3
9-11	1
12-20	0
21-24	2
≥ 25	3
Насыщение крови кислородом, %	
≤ 91	3
92-93	2
94-95	1
≥ 96	0
Необходимость инсуффляции кислорода	
да	1
нет	0
Температура тела, °C	
≤ 35	3
35,1-36,0	1
36,1-38,0	0
38,1-39,0	1
$\geq 39,1$	2
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	
≤ 90	3
91-100	2
101-110	1
111-219	0
≥ 220	3

Продолжение Таблицы Е.1

Изменение уровня сознания	
Нет	0
Есть	3
Частота сердечных сокращений в 1 минуту	
≤40	3
41-50	1
51-90	0
91-110	1
111-130	2
≥131	3