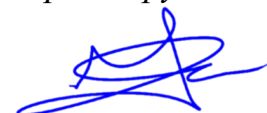


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Фан Девид Викторович

Особенности одышки при COVID-19

3.1.29. Пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Неклюдова Галина Васильевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Основные этапы патогенеза инфекции COVID-19.....	13
1.2. Механизмы поражения легких при заболевании, вызванном вирусом SARS-CoV-2	17
1.3. Особенности проявлений и патогенез одышки у пациентов при инфекции COVID-19	21
1.3.1. Общие механизмы развития одышки	21
1.3.2. Роль нейротропности вируса SARS-CoV-2 в развитии нарушений дыхания.....	25
1.3.3. Особенности проявлений и клиническая значимость «немой» гипоксемии при инфекции SARS-CoV-2.....	29
1.4. Применяемые в настоящее время методы оценки одышки, в том числе при COVID-19	34
1.5. Перспективы дальнейшего изучения нарушений в дыхательной системе больных, инфицированных COVID-19.....	35
1.6. Заключение.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Методы исследования	44
2.3. Статистический анализ данных.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1. Общая характеристика одышки у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких.....	51
3.1.1. Общая характеристика больных основной группы.....	51
3.1.2. Выраженность одышки в зависимости от клинических, лабораторных и инструментальных параметров больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких.....	54

3.1.3. Клинически значимый уровень одышки по шкале Borg	63
3.2. Взаимоотношение артериальной гипоксемии и одышки	67
3.2.1. Одышка у больных с парциальным давлением кислорода в артериальной крови более 60 мм рт. ст.	69
3.2.2. Одышка у больных с артериальной гипоксемией	76
3.3. Феномен «немая» гипоксемия у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и интерстициальными изменениями легочной ткани невирусного генеза	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107
ПРИЛОЖЕНИЕ А	129
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	130
ПРИЛОЖЕНИЕ В	131
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	132
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) стала вызовом и испытанием для систем здравоохранения во всем мире. Несмотря на то, что к настоящему времени накоплено достаточно сведений об эпидемиологии, патогенезе, клинических и функциональных проявлениях, осложнениях и последствиях COVID-19, тем не менее остается большое количество нерешенных вопросов.

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

Общепризнано и клинически доказано, что артериальная гипоксемия является предиктором клинического ухудшения состояния пациентов с COVID-19 и летального исхода [115, 141]. Поэтому диагностика гипоксемии и ее клинических проявлений является чрезвычайно важным аспектом ведения больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Одним из важных клинических проявлений нарушения газотранспортной функции легких является одышка. Однако выраженность одышки может не соответствовать степени гипоксемической дыхательной недостаточности. Имеются сведения о том, что некоторые пациенты с обширным повреждением легких и артериальной гипоксемией на фоне COVID-19 не предъявляли жалоб на одышку (феномен «немая» гипоксемия) [141]. К сожалению, выраженность одышки в этих случаях может приводить к недооценке тяжести состояния и, как следствие, к неадекватной диагностике и лечению больных.

Распространенность феномена «немой» гипоксемии при COVID-19 до конца не известна. К сожалению, на данный момент нет единого мнения о механизмах формирования и критериях определения этого состояния [13, 17].

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

В связи с вышесказанным актуальным является анализ особенностей одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [22, 152, 201]. Актуальность данного вопроса послужила причиной проведения настоящего исследования и определила его цель.

Степень разработанности темы исследования

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

Кроме того, обсуждаются различные теории о воздействии вируса SARS-CoV-2 на рецепторы эндотелия, хемо- и барорецепторы каротидного гломуса, о влиянии на центральные механизмы регуляции вентиляции, однако результаты этих исследований не систематизированы и преимущественно носят пилотный характер [201]. Исследований, посвященных детальному анализу особенностей одышки при новой коронавирусной инфекции, недостаточно. Имеются немногочисленные исследования, посвященные феномену отсутствия одышки при артериальной гипоксемии на фоне выраженных изменений легочной паренхимы при новой коронавирусной инфекции. Имеющаяся информация неоднозначна и в некоторых вопросах противоречива. Обсуждаются вопросы

не только патогенеза этого явления, но и терминологии [61, 149]. Недостаточно исследований, анализирующих связь выраженности одышки с функциональными характеристиками легочной вентиляции и легочного газообмена в острый период патологического процесса [103].

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

Цель и задачи исследования

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

При COVID-19-ассоциированной пневмонии клинически значимым уровнем одышки при ее оценке по шкале Borg следует считать значение выше 1 балла,

что подтверждено статистически значимыми отличиями клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных параметров, а также длительностью госпитализации больных с одышкой и без клинически значимой одышки.

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

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

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

из стационара сохраняется снижение PaO_2 , и этот показатель статистически значимо не отличается от больных с одышкой и гипоксемией.

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

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

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках клинического наблюдательного исследования. До начала исследования пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В соответствии с критериями включения, невключения и исключения из исследования в научно-исследовательскую работу были отобраны 134 пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией (основная группа). 26 добровольцев вошли в контрольную группу и 80 пациентов с ИЗЛ – в группу сравнения.

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

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

Положения, выносимые на защиту

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

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

Внедрение результатов исследования в практику

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

Личный вклад автора

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

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные этапы патогенеза инфекции COVID-19

В конце декабря 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) возникла вспышка пневмонии неизвестной этиологии. К 7 января 2020 г. был идентифицирован новый штамм β -коронавируса, теперь известный как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [61]. Заболевание быстро распространилось по всему миру, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила его пандемией [204].

Коронавирусы, семейство *Coronaviridae*, порядок *Nidovirales*, имеют одноцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК), окруженную нуклеокапсидом, и обладают самым большим геномом среди РНК-содержащих вирусов. Все коронавирусы обладают общими факторами патогенности и различными антигенами, что позволяет разделить их на три группы, использующие различные рецепторы клеток-мишеней для проникновения внутрь [201]. SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2), который экспрессируется преимущественно эпителиоцитами носовой полости, клетками нижних дыхательных путей (в особенности, альвеолоцитами II типа), верхней трети пищевода, энтероцитами ободочной кишки, холангиоцитами, кардиомиоцитами, эпителием проксимальных почечных канальцев и мочевого пузыря. Таким образом, воротами инфекции служит эпителий дыхательных путей, откуда вирус проникает в кровь, в результате развивается виремия [24, 61, 103, 201].

Клинические проявления болезни существенно различаются. По данным ряда мета-анализов, наиболее частыми симптомами заболевания являются лихорадка (88,7–91,0% случаев), кашель (57,6–67,0%), утомляемость (29,4–51,0%) и одышка (30–45,6%) [103].

Респираторная симптоматика преобладала в клинике большинства заразившихся с самого начала пандемии. COVID-19-ассоциированная пневмония и связанные с ней осложнения были главной причиной летальных исходов.

У отдельных пациентов развивалась тяжелая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Инфекция COVID-19 может сопровождаться развитием массивного поражения органов дыхания и фатальной дыхательной недостаточности, в основном вторичной по отношению к патологическим изменениям в сосудистой системе легких. Уже сейчас ясно, что вирус наиболее тропен не к легочной ткани, а к эндотелиоцитам, с поражения которых начинается патофизиологический каскад в виде нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения, утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны, рестрикции альвеол, что в результате приводит к уменьшению эффективного альвеолярного объема и снижению скорости диффузии газов [45, 70, 123].

С начала пандемии COVID-19 большинство исследований было посвящено вопросам быстрой диагностики и совершенствования методов лечения этой инфекции. Достаточно быстро было обнаружено, что заболевание, вызванное SARS-CoV-2, представляет собой не только респираторный синдром. Для него характерен широкий спектр проявлений и осложнений, которые нередко сохраняются и после окончания госпитального периода [6, 23, 70]. К отдаленным осложнениям относится и хроническая легочная гипертензия, дыхательная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, посттромботические осложнения, пневмофиброз и так далее [30, 159, 164].

В остром периоде наиболее значимым клиническим симптомом является одышка. С самого начала пандемии было отмечено, что данный симптом при COVID-19-ассоциированной пневмонии имеет ряд особенностей. В частности, одышка часто проявляется отсрочено – некоторое время при объективной картине декомпенсации дыхания у пациентов отсутствует субъективное ощущение нехватки воздуха. В связи с этим, особенно в начале пандемии, врачи по всему

миру часто недооценивали тяжесть состояния пациента и не принимали верного решения в пользу госпитализации пациента и инициации терапии.

Общепринятые объективные методы оценки состояния пациента также не обладали достаточной чувствительностью и информативностью, в частности, широко используемая оценка сатурации капиллярной крови. Данный метод в ряде случаев не позволял даже заподозрить наличие серьезных респираторных сдвигов, так как изменения показателей были на уровне погрешности.

Таким образом, основной метод оценки тяжести клинического состояния пациента должен был включать целый ряд клинико-лабораторных и инструментальных исследований с целью выявления неблагоприятных предикторов исхода и принятия решения о немедленной терапии.

Термин «немая» гипоксемия появился после того, как во многих клинических центрах ретроспективно оценили динамику субъективного и объективного состояния пациентов. Действительно, у данного термина не может быть проспективной характеристики, данный синдром возможно выявить лишь постольку, поскольку можно спрогнозировать дальнейшее развитие респираторной патологии.

Как было установлено, в основе этих проявлений – значительное повышение уровней эндогенных биологически активных веществ, продуцируемых в ответ на воспаление, вызванное этим вирусом. Усиленная продукция биологически активных веществ вызывает изменения и различные нарушения в клетках тканей-мишеней. Исследователи отмечают, что наблюдаемые сдвиги выходят за защитные уровни компонентов врожденного иммунного ответа, наблюдается развитие системной реакции в организме [103, 201]. При этом существенно повышается уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и фактора некроза опухоли альфа), которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами, иммунными клетками и сосудистой сетью [164]. Эти цитокины могут стимулировать целый ряд процессов, обусловленных активацией иммунных клеток, приводящих к изменениям в сосудистом русле, способствуя усилению адгезии клеток и повышая коагуляционный потенциал крови [91]. Активируемые

сигнальные каскады стимулируют клетки иммунной системы, участвующие в развитии хронических воспалительных процессов, которые могут способствовать развитию нарушений в легочной ткани, в частности, ее фиброза [120].

Именно системное воздействие цитокинов оказывает негативное влияние на легочную ткань. Неконтролируемая продукция свободных радикалов вызывает повреждение мембран клеток, отек эндотелия и нарушение капиллярной перфузии [91, 120].

Эти патологические процессы обуславливают развитие нарушений функции дыхательной системы: происходит снижение оксигенации тканей с проявлением состояния так называемой отсроченной гипоксии, развивается гипоксемия и аноксия, что в итоге вызывает летальные исходы [81, 179, 198].

В литературе обсуждаются механизмы отсроченного появления субъективных ощущений поражения легких в виде одышки. По одной из теорий вирус оказывает прямое влияние на центральную нервную систему (ЦНС), но также обсуждаются механизмы воздействия на периферические рецепторы каротидного гломуса.

Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями системы дыхания или нарушениями метаболизма (например, сахарным диабетом (СД)), аутоиммунными заболеваниями или получающие медикаментозное лечение, способствующее развитию иммунодефицита (гормональную, химиотерапию, лучевую терапию), имеют более высокий риск смертельного исхода [23, 41, 69, 74, 76, 81, 117, 198].

Высокая экспрессия человеческого рецептора ACE2 (hACE2-R) в различных тканях (особенно выраженная в стенках сосудов) обуславливает интенсивное гематогенное распространение вируса в организме. Развивается классический порочный круг, который включает продукцию медиаторов, продуцируемых макрофагами M1, снижение плотности сосудистых рецепторов hACE2-R, вызванное вирусным эндоцитозом, и повышение уровней ангиотензина II, что поддерживает проявления сосудистых и воспалительных синдромов, характерных для данной патологии [117, 157, 169].

Этот же механизм стимулирует выработку большего количества hACE2-R посредством положительной обратной связи [157]. Поддержание вышеописанных циклов способствует распространению возбудителя в организме с последующим увеличением уровня ангиотензина 2, увеличивающего вазоконстрикцию, воспаление и фиброз [157, 169]. Развивающийся цитокиновый шторм активирует защитные процессы в организме, стимулирует ряд биохимических каскадов, при этом вызывая разрушение легочной ткани, что сопровождается выработкой ряда маркеров тканевого повреждения [41, 169].

Среди основных проявлений поражения системы дыхания отмечают: дыхательную недостаточность [42, 59], легочно-сосудистые нарушения, в том числе тромбоэмболию легочной артерии [57, 162, 163, 168, 170, 174, 203], пневмонию [161], поствирусный фиброз легких [122, 208].

Тромбоз может проявляться вместе с одышкой, кашлем, болью в груди и/или кровохарканьем, вызывая системную артериальную эмболию [203].

Результаты аутопсий у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 продемонстрировали наличие острого воспаления альвеол с отеком и отложением фибрина; легкие в основном были в экссудативной фазе воспалительного процесса. Данный характер легочных изменений наблюдался у большинства (75,7%) пациентов и может рассматриваться как одна из причин развития ОРДС и летального исхода в последующем [110, 137, 138, 191].

1.2. Механизмы поражения легких при заболевании, вызванном вирусом SARS-CoV-2

При воздействии на легочную паренхиму SARS-CoV-2 запускает ее универсальный механизм реакции на повреждение – диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) или острое легочное повреждение [199]. ДАП характеризуется двухфазностью. Первая – отечная, или экссудативная, – стадия протекает в первые 7 суток и представляет собой типичное асептическое воспаление в месте повреждения. При этом нарушается целостность альвеолярного эпителия,

возможна отслойка альвеолоцитов от базальной мембраны [82, 146]. Вследствие ряда гистохимических реакций и нарушения целостности альвеолярно-капиллярного барьера постепенно нарастает интерстициальный отек, альвеолы начинают заполняться богатой белками, в особенности фибрином, жидкостью [104, 150]. С течением времени начинают формироваться гиалиновые мембраны – главный патогномоничный маркер ДАП. Они представляют собой плотные структуры, состоящие из некротизированных клеток, разрушенного сурфактанта и различных плазменных протеинов (в т. ч. фибрина), выстилающие стенки поврежденных альвеол и препятствующие газообмену [138].

Патогенез ДАП при инфицировании SARS-CoV-2 имеет некоторые особенности, в первую очередь связанные с воздействием вируса на эндотелий сосудов [191, 199]. Васкулопатия при COVID-19 обусловлена эндотелиальной активацией, массивным повреждением эндотелия и последующим аномальным васкулогенезом [137, 191, 199].

Эндотелиальная активация – провоспалительное и прокоагулянтное состояние, при котором, так же, как и при повреждении эндотелия, происходит массивный выброс ингибиторов противовоспалительных цитокинов и фибринолитических факторов (дисбаланс между прокоагулянтной и фибринолитической активностью), значительно увеличивается проницаемость стенки сосудов и формируются условия для интерстициального диапедезного пропитывания легочной ткани плазмой и кровяными элементами и формирования тромбозов [82, 146]. Выраженность сосудистого повреждения в виде распространенного капилляриита и микротромбозов на ранних стадиях ДАП у пациентов, умерших от COVID-19, подтверждена результатами ряда патоморфологических исследований [110, 122, 138].

Другой особенностью воздействия вируса SARS-CoV-2 на ткани легких, способствующей развитию ДАП, является массивная неконтролируемая активация иммунной системы у части пациентов. Это приводит к дисрегуляции синтеза цитокинов и избыточному их высвобождению (развитию цитокинового шторма), формированию гипервоспалительного ответа и полиорганной недостаточности [91,

104, 150, 164]. В свою очередь персистирующий избыточный воспалительный ответ обуславливает развитие тяжелого ОРДС. На гистологическом уровне он характеризуется дальнейшим повреждением легочной ткани за счет скопления токсичных продуктов клеточного распада, местной цитотоксической активностью цитокинов и развитием иммуотромбоза [104, 121, 139].

Тяжелый ОРДС проявляется распространенным повреждением легочной ткани, фокусами внутриальвеолярного геморрагического пропотевания, некроза и скопления некротического детрита в бронхиолах [104, 127, 166]. Когда интенсивность воспалительного ответа снижается, в легочной паренхиме начинает преобладать процесс рассасывания гиалиновых мембран и формирования соединительной ткани.

Если не происходит развития гипервоспалительного ответа и тяжелого ОРДС, то примерно с восьмых суток ДАП начинается организующаяся, или пролиферативная, фаза ДАП. Отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа, миграция в поврежденные альвеолы фибробластов, моноцитов и макрофагов. Течение этой фазы зависит от объема и тяжести повреждения легочной паренхимы. Доказано, что выраженность фиброзных изменений и обратимость повреждения зависят от целостности альвеолярно-капиллярного барьера.

При вовлечении в патологический процесс всех его компонентов наблюдается развитие организующейся пневмонии (внутриальвеолярного фиброза, окруженного гиперплазированными альвеолоцитами II типа, прорастающего в межальвеолярные перегородки и значительно деформирующего легочную архитектуру). В других случаях возможно полное восстановление легочной ткани или формирование остаточных негрубых участков фиброза [127, 139]. Пролиферативная фаза ДАП характеризуется обратным развитием изменений с возможным формированием организующейся соединительной ткани и трансформацией ее в участки фиброза [24, 122, 208].

Необходимо отметить, что в реальных условиях отсутствует четкое временное разграничение фаз ДАП. Можно говорить лишь о преобладании того или иного патологического процесса в определенный временной промежуток.

Таким образом, к настоящему времени подтверждено, что COVID-19 является заболеванием системного характера [39, 81, 121, 127]. Установлено, что у инфицированных пациентов возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, включая острое повреждение миокарда, тромбозы и тромбоэмболии [186]. Все эти осложнения могут неблагоприятно отразиться и на функции других органов и систем [168].

Данные, полученные на основании результатов транскриптомного анализа, в частности изучения коэкспрессии в 130 000 транскриптомах клеток легких человека, показали, что в патогенезе COVID-19 непосредственно участвуют три системы: каликреин-кининовая, ренин-ангиотензиновая и система гемостаза [42, 59]. В физиологических условиях в регуляции функционирования этих систем участвует hACE2-R. В связи с этим при поражении легких SARS-CoV-2 у тяжелобольных пациентов развивается «летальная триада»: дыхательная, острая сердечно-сосудистая недостаточность и коагулопатия [125]. Более того, избыточная экспрессия hACE2-R во время инфекции способствует нарушениям регуляции этих систем, вызывая острый воспалительный отек легких (кинин-калликреиновая система), сердечно-сосудистые нарушения (ренин-ангиотензиновая система) и тромбоэмболические осложнения (система свертывания крови) [59, 146].

Другие механизмы патогенеза инфекции SARS-CoV-2 предполагают, что гипервоспаление, активация клеток иммунной системы и продукция медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов) способствуют повреждению альвеолярного эндотелия, что приводит к апоптозу и дегенерации альвеолоцитов типа I и II (АТІ и АТІІ – клетки, образующие монослой альвеолярного эпителия) [127, 166]. В нормальных условиях клетки АТІІ секретируют сурфактант, покрывающий эпителиальную выстилку, что обеспечивает стабилизацию состояния альвеол: защиту от перерастяжения при вдохе и спадения при выдохе. Оба типа клеток тесно связаны между собой узкими контактами, которые контролируют перенос ионов и жидкости через эпителий [45]. Эндотелиальные клетки капилляров связаны

межклеточными соединениями и контролируют приток клеток воспаления и жидкости в интерстициальное пространство [127].

SARS-CoV-2 инфицирует резидентные клетки АТII и альвеолярные макрофаги, которые экспрессируют hACE2-R, активирует секрецию цитокинов и хемокинов и агрегирует иммунные клетки (нейтрофилы и моноциты), которые продуцируют токсичные медиаторы, вызывая поражение эндотелия и эпителия, что приводит к гибели альвеолярных клеток, отложению фибрина и образованию гиалиновой мембраны [91, 164]. При этом возрастает миграция клеток воспаления, усиливается приток эритроцитов, происходит накопление воспалительной жидкости (альвеолярный отек), которая заполняет воздушное пространство и вызывает затруднение дыхания [7, 125].

1.3. Особенности проявлений и патогенез одышки у пациентов при инфекции COVID-19

1.3.1. Общие механизмы развития одышки

Роль индивидуальной вариабельности дыхательных хеморефлексов и патогенетических механизмов развития одышки в контексте дыхательной недостаточности изучена к настоящему времени недостаточно. Известно, что дыхательный ответ в различных условиях может значительно различаться, вплоть до десятикратных различий в условиях изокапнии-гипоксии и гиперкапнии [39, 125, 186]. Охарактеризованы особенности дыхательного ответа у населения высокогорных регионов [77]. У пожилых людей отмечается снижение выраженности дыхательного ответа [200], что наблюдается также у людей, страдающих СД [80, 202].

Достаточно давно в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что двусторонняя резекция каротидных телец при лечении наследственных каротидных параганглиом (практиковавшееся вмешательство с целью коррекции проявлений бронхиальной астмы) обычно приводит

к увеличению уровня минутного объема вентиляции относительно дооперационных показателей [66, 202]. Наблюдаемый эффект при этом зависел от времени, прошедшего после резекции, и отличался у разных пациентов. В отдельных случаях отмечались близкие к нормальным уровни парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) и pH при значительном снижении гипоксической вентиляторной реакции [94, 128, 142, 207].

При мониторинге частоты дыхания в клинической практике эти моменты могут не учитываться, поскольку артериальный хеморефлекторный ответ обычно сильнее влияет на дыхательный объем. Стимуляция каротидных телец также вызывает ответ со стороны сердечно-сосудистой системы за счет повышения симпатической активности. В связи с этим о нарушениях хеморефлексов у пациентов с COVID-19 может свидетельствовать, в частности, ограниченное изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при возникновении десатурации.

Наиболее заметным субъективным проявлением тяжелой одышки является ощущение нехватки воздуха [98]. Это ощущение сопровождается выраженным дискомфортом и возникает в тех случаях, когда активность и глубина дыхания (воспринимаемая рецепторами растяжения) не обеспечивают потребностей организма. Возникает так называемый «сопутствующий разряд» с передачей сигнала из ствола в кору головного мозга [75].

Изучение механизмов развития одышки и реализации ее негативных эффектов продолжается и в настоящее время. С помощью методов функциональной нейровизуализации было проведено изучение ряда областей переднего мозга (островок, поясная и сенсорная кора, миндалевидное тело и околотоводопроводное серое вещество) при развитии одышки [33, 97]. Установлено, что латеральный парабрахиальный комплекс является ключевой областью, которая получает входные сигналы от центральных (ретротрапещевидное ядро, серотонинергические нейроны) и периферических хеморецепторов, а также сердечно-легочные афферентные сигналы через ядра солитарного тракта и генератор дыхательного паттерна, которым является вентральная дыхательная группа – ядро Kölliker–Fuse [55]. Возбуждение, вызванное повышением уровня

CO₂, опосредовано вторичным ядром парабрахиального комплекса, где экспрессируется кальцитонин-ген-связанный пептид PBel-CGRP и генерируется потенциально «тревожный» сигнал, в результате чего происходит активная проекция сигналов в гипоталамус, миндалевидное тело и базальные отделы переднего мозга [109, 180].

Несмотря на обширное повреждение легких, которое наблюдается у части пациентов, примечательно, что одышка может не являться основным симптомом заболевания. Гипоксемия сопровождается одышкой с жалобами на нехватку воздуха [144], однако у некоторых пациентов с $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. одышки не наблюдается. В ряде сообщений исследователи квалифицируют это состояние с использованием таких терминов, как «тихая», «апатичная», «счастливая» или «немая» гипоксемия, чтобы описать отсутствие у пациентов «ощущения гипоксемии» [40, 88, 141, 192, 194]. По мнению ряда авторов, наиболее уместным представляется использование термина «silent» hypoxaemia («немая» гипоксемия) [88, 140]. Считают, что «немая» гипоксемия при COVID-19 может быть вполне объяснена физиологическими принципами газообмена и известными механизмами патогенеза одышки.

Одышка, определяемая как субъективное чувство дискомфорта при дыхании, представляет собой определенный комплекс ощущений различной интенсивности, испытываемых пациентом. Эти ощущения необходимо отличать от объективных признаков дыхательной недостаточности, таких как тахипноэ, задезованность вспомогательных мышц в акте дыхания [144]. Предлагают, что нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2 или наблюдаемые нарушения функции периферических афферентных нейронов могут играть ключевую роль в патогенезе заболевания, в частности, в развитии нарушений в системе дыхания [40, 71, 107, 192, 194, 196].

На сегодняшний день специалисты признают существование нескольких типов течения ОРДС [119, 156], при этом все больше внимания привлекает изучение «немой» гипоксемии, которая наблюдается в первую очередь при вирусно-индуцированном ОРДС, что актуально в условиях пандемии COVID-19 [140, 141, 192].

Установлено, что при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, выраженная гипоксемия может проявляться при уровнях PaCO_2 , близких к нормальному. В результате нарушения вентиляционно-перфузионного отношения (ВПО), шунтирования крови через капилляры невентилируемых альвеол, а также увеличения минутной вентиляции легких с повышением элиминации CO_2 в участках легочной ткани с относительно сохранной функцией развивается гипоксемия с гипокапнией.

Гипоксемия сама по себе обычно не сопровождается одышкой, особенно если величины PaCO_2 остаются в пределах нормальных или близких к таковым значениям, однако возможны исключения. Как правило, для того чтобы одышка развивалась при гипоксемии любой степени, необходим вторичный стимул, например активация легочных афферентных нейронов и/или хеморецепторов CO_2 [15, 75, 182].

Установлено, что осознание двигательного сигнала дыхательным мышцам также может восприниматься как одышка. Область мозга, контролирующая дыхание, посылает эфферентный сигнал, копия которого поступает в сенсорную кору [95, 206]. Такой гипотетический обмен между центрами моторной и сенсорной коры называется «сопутствующий разряд». Гипотеза сопутствующего разряда предполагает нарушение связи между контролем дыхания и респираторными ощущениями, когда из-за биомеханических нарушений в грудной клетке или собственно в легких на эфферентный сигнал не возникает ожидаемого ответа [95, 134].

Вторичные регуляторные факторы, в частности цитокины, могут независимо индуцировать либо подавлять одышку в зависимости от особенностей взаимодействия конкретного цитокина с клетками иммунной системы [38, 63]. Именно эти особенности обуславливают то, что при «цитокиновом шторме» при инфекции COVID-19, чаще всего развивается ОРДС [37].

Клинико-лабораторные проявления «немой» гипоксемии могут различаться у разных пациентов и, как правило, сохраняются по мере прогрессирования заболевания до развития более тяжелых стадий [140]. У некоторых больных

наблюдаются другие признаки заболевания – лихорадка, утомляемость и кашель – на фоне незначительной одышки. Сатурация кислородом (SpO_2) по данным пульсоксиметрии у таких пациентов может составлять 80% и ниже при отсутствии выраженного ощущения нехватки воздуха [173]. У другой категории пациентов с «немой» гипоксемией субъективные симптомы могут полностью отсутствовать, однако обнаруживаются когнитивные нарушения [79, 86, 124]. Спутанность сознания, которая нередко наблюдается при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), и тяжелая гипоксемия также могут маскировать характерные симптомы заболевания.

Спектр и тяжесть вышеприведенных клинических проявлений зависят от стадии заболевания, выраженности респираторных хеморефлексов, индивидуальной чувствительности пациента, а также могут быть обусловлены неустановленными на сегодняшний день наследственными факторами. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о необходимости формирования консенсуса относительно патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития немой гипоксемии, и определения приоритетных направлений дальнейших исследований этого феномена.

1.3.2. Роль нейротропности вируса SARS-CoV-2 в развитии нарушений дыхания

Несмотря на то, что феномен «немой» гипоксемии при COVID-19 может полностью объясняться вышеперечисленными физиологическими механизмами, это не исключает роль нарушений респираторного контроля и/или механизмов дыхательной чувствительности при данном проявлении заболевания. В качестве возможного дополнительного механизма, лежащего в основе дыхательной недостаточности у некоторых пациентов с COVID-19, рассматривается также прямое проникновение вируса в центры контроля дыхания в ЦНС [131, 171, 173].

Вирусное поражение периферических хеморецепторов каротидных телец может приводить к нарушению хеморефлекторного ответа на гипоксию, что,

в свою очередь, вызывает развитие выраженной гипоксемии. Однако на сегодняшний день однозначно не установлено, экспрессируются ли в каротидных тельцах белки, наличие которых требуется для проникновения SARS-CoV-2 в клетку — ангиотензинпревращающий фермент 2, трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2), сериновая протеаза, которая расщепляет вирусный белок S [131]. В некоторых работах экспрессия АПФ-2 в каротидных тельцах была подтверждена с помощью иммуноблотинга [115].

Предполагают возможность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 структур ЦНС, однако до настоящего времени не определены конкретные области, которые поражает вирус [54, 130, 171, 175]. Значительный интерес представляют результаты анатомических исследований по определению степени поражения вирусом ключевых областей, контролирующих дыхание и респираторную чувствительность (сенсорные рецепторы блуждающего нерва, периферические хеморецепторы и нейроны ствола мозга, важные для формирования ритма и паттерна дыхания) [54, 130, 171]. В частности, установлено, что родственные коронавирусы — SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome related coronavirus) — поражают дыхательные нейроны ствола головного мозга, причиной смерти таких пациентов становится дыхательная недостаточность [32, 58, 112].

Нарушения ключевых элементов контроля дыхательной функции могут приводить к развитию дыхательной недостаточности с летальным исходом. Некоторые авторы считают, что хотя признаков непосредственного патологического воздействия SARS-CoV-2 на ключевые структуры формирования дыхательного ритма не обнаружено, необходимо учитывать также возможность существования отсроченных эффектов, которые могут приводить к дестабилизации дыхания и нарушать процессы его восстановления. Это обуславливает необходимость более продолжительного проведения искусственной вентиляции легких [173].

О поражении вирусом ЦНС и периферической нервной системы свидетельствует также вызванная SARS-CoV-2 аносмия (потеря обоняния). Возможно, нарушение передачи связанных с дыханием обонятельных сигналов,

которые проецируются в гиппокамп и префронтальную кору, также ассоциировано с изменением ощущения одышки [58, 126, 129, 178]. В исследовании с использованием метода секвенирования РНК было показано, что развитию аносмии при COVID-19 способствует экспрессия ненейрональными клетками обонятельной системы транскриптов и белков, связанных с проникновением SARS-CoV-2 в клетку [100].

Аносмия — один из наиболее частых симптомов COVID-19 [52], наличие которого, как правило, ассоциировано с более легким клиническим течением заболевания [135]. Стратификация пациентов по данному признаку может позволить оптимизировать индивидуальную тактику лечения. Однако для более точного понимания этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе COVID-19-ассоциированной аносмии, необходимо определить, связана ли она с другими клиническими вариантами течения заболевания. Полагают, что оценка обонятельной функции и диагностика аносмии у пациентов с COVID-19 может быть информативной, в том числе в контексте выявления «немой» гипоксемии.

Появлению одышки у пациентов с COVID-19 может способствовать развитие нейровоспалительного ответа на острое повреждение легочной ткани. Установлено, что подобное повреждение приводит к развитию системного воспаления и увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов в областях ствола мозга, отвечающих за контроль дыхательной функции. Увеличение концентраций цитокинов при остром повреждении легких может индуцировать тахипноэ. В экспериментах было показано, что достаточно выполнения очаговой микроинъекции ИЛ-1 β в ядро солитарного тракта для индукции тахипноэ даже в отсутствие признаков гипоксемии/гиперкапнии [176]. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований для оценки этого феномена, также целесообразной представляется оценка роли циркулирующих в крови цитокинов в патогенезе одышки и гипоксемии различной степени тяжести.

Возникновение головной боли, которая предполагает возможную прямую инвазию SARS-CoV-2 в ствол мозга [123, 124], особенно в ядро солитарного пути (*nucleus tractus solitarii*), рассматривают в качестве предиктора «немой»

гипоксемии, поскольку эти два состояния могут иметь общий патогенез [54]. Ядро солитарного пути играет роль в модуляции боли за счет активации тригеминоvascularной системы [53, 177], кроме того, участвует в контроле афферентных вегетативных сигналов, идущих от каротидного тела, а также от блуждающего и языкоглоточного нервов, вызывая уменьшение ощущения одышки [40].

T. Tipton et al. (2020) описали характеристики головной боли у 13 пациентов с подтвержденным COVID-19, показав, что этот симптом чаще всего развивался в первые дни после начала заболевания [56]. В исследовании J. Trigo et al. (2020), включавшем 576 госпитализированных пациентов, было выявлено, что головная боль является независимым предиктором более низкой смертности у больных с COVID-19 [92]. С другой стороны, D. Wang et al. (2020) в своем исследовании с участием 138 госпитализированных пациентов продемонстрировали, что отсутствие одышки было связано с меньшей потребностью в поступлении в отделение интенсивной терапии по сравнению с пациентами с одышкой (19,6% против 63,9%) [66]. Также в исследовании, в которое были включены 733 пациента с COVID-19 в критическом состоянии, было продемонстрировано, что одышка чаще развивалась у пациентов, которые впоследствии умерли (71,3% против 48,1%) [48, 85]. Эти данные подчеркивают значение таких симптомов, как головная боль и одышка, в оценке прогноза пациентов с COVID-19.

Парадоксальным образом пациенты с «немой» гипоксемией обращались за медицинской помощью раньше, чем пациенты с развившейся одышкой и признаками гипоксии. Предполагают, что именно головная боль может быть симптомом, который побуждает больных к обращению к врачу на ранней стадии заболевания [48, 140].

1.3.3. Особенности проявлений и клиническая значимость «немой» гипоксемии при инфекции SARS-CoV-2

На начальных стадиях изменения легких у больных на фоне развития инфекции SARS-CoV-2, как правило, отмечаются минимальная одышка, нарушения ВПО, умеренное увеличение вентиляции «мертвого» пространства (V_D) и шунтирования крови через капилляры невентилируемых альвеол при сохранении практически нормальной эластичности легочной ткани, высоком дыхательном объеме (V_T) и минутной вентиляции (V_E) [65]. Структурной основой этих изменений являются отмечающиеся при аутопсии пациентов, погибших от COVID-19, выраженный эндотелиоз в легких, микротромбозы и ангиогенез без значимого снижения эластичности легочной ткани [91, 149, 164].

При данном заболевании наблюдается ряд нетипичных феноменов: фракция шунтируемой крови непропорциональна объему невентилируемой легочной ткани [114, 185], отмечаются нарушения перфузии по данным двухэнергетической компьютерной томографии [114] и признаки патологических изменений эндотелия при гистологическом исследовании ткани легкого [164].

На более поздних стадиях заболевания клиническая картина в большей степени напоминает типичный ОРДС с сопутствующими нарушениями газообмена и механики дыхания.

При нарушении ВПО и отклонении парциального давления газов крови от нормальных значений происходит быстрая активация хеморефлексов с участием центральных рецепторов CO_2 и периферических хеморецепторов каротидных телец, которые также чувствительны к низкому уровню O_2 [72, 87]. $PaCO_2$ на ранних стадиях COVID-19 близко к нормальному [140], однако вопрос о сохранении нормального функционирования хеморефлексов в этот период остается открытым.

Факт проявлений гипоксемии без одышки у некоторых пациентов с COVID-19 требует решения вопроса о том, является ли отсутствие одышки «парадоксальным» наблюдением либо же логичным следствием сочетания

изменений газового состава крови, параметров вентиляции и индивидуальных особенностей [75, 182]. У некоторых пациентов по мере прогрессирования заболевания «немая» гипоксемия переходит в гипоксемию с одышкой. При сохранении гипоксемии в течение нескольких часов должна происходить активация дыхательного центра («дыхательная акклиматизация») за счет повышения хемочувствительности каротидных телец и более активной реакции со стороны ЦНС на входящую сенсорную информацию. Это повышение активации ЦНС должно сопровождаться увеличением дыхательной активности и сопутствующей активацией сигнала от каротидных хеморецепторов на повышение уровня CO_2 [78, 87, 96].

При прогрессировании воспалительного процесса в легочной ткани и повышении давления в легочных сосудах и интерстициальной жидкости стимуляция легочных рецепторов нервных волокон группы C, вероятно, является дополнительным фактором, усиливающим дыхательный ответ с развитием тахипноэ. При этом снижение эластичности легочной ткани и ее перерастяжение создают дополнительную механическую нагрузку, в результате чего возникает одышка, которая облегчается при реоксигенации [145, 151]. По-видимому, конкретная последовательность событий при прогрессировании патологического процесса может различаться у разных пациентов, что является одной из причин значительной вариабельности клинических проявлений (в том числе — проявлений скрытой гипоксемии) и характера течения заболевания.

У условного пациента гипоксемия при уровне SpO_2 76%, вероятнее всего, будет обусловлена шунтированием крови через капилляры невентилируемых альвеол. При этом можно ожидать нормальные или низкие значения PaCO_2 . Если предположить, что PaCO_2 равно 40 мм рт. ст., это означает, что при дыхании воздухом PaO_2 будет равно 41 мм рт. ст. На основании результатов исследований «стимул-ответ» кислородного голодания по некоторым данным у 3 из 10 человек значимой одышки при $\text{PetCO}_2 = 41$ мм рт. ст. и парциальном давлении углекислого газа в альвеолах (PaCO_2) = 40 мм рт. ст. наблюдаться не будет. Соответственно,

ожидается, что «немая» гипоксемия — это обычное явление при PaO_2 в отсутствие повышения PaCO_2 .

Явление «немой» гипоксемии встречается в авиационной медицине, а также у лиц, занимающихся дайвингом, у которых регистрируется выраженное снижение PaO_2 после длительной задержки дыхания при близких к нормальным значениям PaCO_2 в конце периода апноэ за счет предварительной гипервентиляции [88, 102, 116]. Дайверы часто сообщают о том, что основной причиной прекращения задержки дыхания является не ощущение нехватки воздуха, а нарушения когнитивной функции [116, 189]. Полагают, что практически отсутствующее ощущение нехватки воздуха после длительной задержки дыхания, вероятнее всего, является результатом физиологической адаптации организма [189]. Экстраполяция этих данных в определенной степени позволяет объяснить отсутствие значимого дискомфорта у отдельных пациентов с COVID-19 даже при глубокой гипоксемии.

Предметом отдельного внимания специалистов является прямое влияние гипоксемии на ключевые структуры нервной системы, участвующие в реализации дыхательной чувствительности. Низкий уровень парциального давления кислорода в альвеолах (PO_2) может привести к снижению активности и/или повреждению нейронов, что способствует разобщению дыхательной активности и дыхательной чувствительности. Кроме того, гипоксемия приводит к снижению когнитивной функции [86, 105]. Возможность объяснения наблюдаемых процессов известными физиологическими механизмами не исключает того, что повреждение ЦНС, имеющее место при инфекции SARS-CoV-2, вызывает еще более выраженные нарушения дыхательных хеморефлексов и, соответственно, снижение возможности пациента почувствовать нехватку воздуха. В связи с представленными выше предположениями о проникновении вирусов в нервную систему с развитием нарушений различных сенсорных функций крайне важной представляется оценка непосредственного влияния заболевания на дыхательный ответ.

После первых сообщений о развитии «немой» гипоксемии у больных COVID-19 был предложен ряд гипотез, объясняющих патогенез этого явления [40,

140, 165, 189]. V. Jounieaux et al. (2020, 2021) предположили, что «немая» гипоксемия может быть результатом острого сосудистого дистресс-синдрома из-за усиления физиологического внутрилегочного право-левого шунта крови, что приводит к угнетению вентиляции [108, 165]. Однако тот факт, что пациенты с одышкой и без одышки имеют сходные уровни маркеров воспаления и повреждения легких, ставит под сомнение утверждение о том, что только вышеприведенный механизм является единственной причиной «немой» гипоксемии. Уровни PaCO_2 при «немой» гипоксемии достаточно часто близки к норме и при этом несколько выше, чем у пациентов, сообщавших об одышке. Кроме того, в исследованиях V. Jounieaux et al. (2020, 2021) демографические характеристики пациентов, а также наличие сопутствующих заболеваний, уровни биомаркеров системного воспалительного ответа, объемы поражения легочной паренхимы были одинаковыми в обеих группах [108, 165]. Это позволяет предположить, что «немая» гипоксемия не связана с распространенностью повреждения легких или усилением системного воспаления, что, в свою очередь, может указывать на роль нарушений в нервной системе при инфекции SARS-CoV-2 [40, 196, 197]. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные об обнаружении у пациентов с «немой» гипоксемией нарушений гемодинамических компенсаторных физиологических реакций в ответ на гипоксию. В норме тахикардия и тахипноэ обычно наблюдаются при системной гипоксии. Гипоксическая тахикардия является следствием уменьшения эфферентной импульсации блуждающего нерва к сердцу от первичных афферентных импульсов дыхательных центров, расположенных в продолговатом мозге. Аналогичным образом возникновение гипоксемии и гиперкапнии также увеличивает частоту дыхания за счет усиления импульсации от дыхательного центра. Неадекватно низкая частота дыхания и отсутствие тахикардии предполагают возможность снижения чувствительности к хеморефлексу у пациентов с «немой» гипоксией [40, 140, 194].

В исследовании M. Busana et al. (2021) уровни PaCO_2 при COVID-19 были одинаковыми у больных с $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. и одышкой и у людей с «немой»

гипоксемией, несмотря на то, что частота дыхания была значительно ниже у пациентов с «немой» гипоксемией [158]: 24 дыхательных движения в минуту у больных с одышкой против 11 дыхательных движений в минуту у больных с «немой» гипоксемией ($p=0,002$). Снижение физиологических реакций и отсутствие осознания одышки позволяет пациентам чувствовать себя нормально, что нередко приводит к игнорированию ими тяжести заболевания.

В этом же исследовании авторы оценили распространенность «немой» гипоксемии и проанализировали исходы у пациентов с COVID-19 при ее развитии [158]. Было установлено, что наличие одышки было ассоциировано с более тяжелым клиническим состоянием. По данным литературы, распространенность одышки составила 32% в среднем, однако при этом не было выявлено ее связи с сопутствующими заболеваниями или выраженностью сдвигов лабораторных показателей [83, 89, 158]. Также у пациентов с «немой» гипоксемией реже наблюдались респираторные проявления, но чаще внелегочные симптомы, чем у пациентов с одышкой.

Известно, что головной мозг «оценивает» «кислородное голодание», когда получает сигнал о наличии гипоксии в том или ином участке тканей. Три вида различных входящих сигналов точно настраивают нейронный путь дыхания: уровни PCO_2 и PO_2 , улавливаемые периферическими хеморецепторами, величина PCO_2 , воспринимаемая нейронами ствола головного мозга, и нейронная обратная связь – сигналы от мышц [108]. Считают, что механизмы мышечно-нейронной обратной связи при COVID-19 не задействованы в развитии одышки. V. Jounieaux et al. (2021), M. Busana et al. (2021) предположили, что отсутствие одышки может объясняться нарушением ВПО и гипоксией, что вызывает ишемическое повреждение легких и нарушение рецепторного ответа [158, 165]. Однако каротидные хеморецепторы так же, как и легочные рецепторы, способны генерировать ответ на гипоксемию. Было выдвинуто предположение о существовании аномального вегетативного контроля дыхания [102, 105]. При этом возникшие нарушения могут быть локализованы в афферентной системе, в хеморецепторах легких и аорты, в афферентах языкоглоточного и блуждающего

нервов или непосредственно в стволе головного мозга. Отсутствие компенсаторного тахипноэ и компенсаторной тахикардии предполагает, что информация не передается ни в соматосенсорную кору (отвечающую за появление ощущения кислородного голодания), ни на периферию.

1.4. Применяемые в настоящее время методы оценки одышки, в том числе при COVID-19

Одышка – это субъективное ощущение пациента, описываемое как чувство нехватки воздуха или ощущение учащенного дыхания, невозможности сделать полноценный вдох. Поэтому для оценки наличия или отсутствия одышки медицинский персонал не может использовать объективные методы (частоту дыхательных движений (ЧДД), наличие артериальной гипоксемии). Для диагностики одышки необходимо использовать комплексный подход: качественную оценку симптомов с помощью регистрации характерных жалоб (так называемого «языка одышки») и количественную оценку на основании различных шкал и опросников. Ощущение одышки может быть проявлением как легочных, так и внелегочных патологий. Оценка выраженности одышки используется в клинической практике в качестве показателя самочувствия пациента.

Для оценки выраженности одышки наиболее часто применяют следующие методические подходы:

- визуальную аналоговую шкалу одышки. Самая простая для применения шкала. Она позволяет оценивать уровень одышки в конкретный момент времени;
- шкалу Borg, которая по методологии близка к визуальной аналоговой шкале. Данная шкала показывает высокую корреляцию с объективными лабораторно-инструментальными показателями сердечно-сосудистой и дыхательной систем – ЧСС, потреблением кислорода, минутной вентиляцией легких [3, 4, 19, 84]. Более того, по уровню одышки, оцененной по шкале Borg, можно предполагать уровень оксигенированного гемоглобина [50]. Достоверность данной шкалы достаточно

высокая для применения ее в научной работе и клинике в качестве контроля состояния пациентов;

- шкалу mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale). Данная шкала более статична, имеет меньшее число градаций, поэтому имеются определенные сложности при интерпретации результатов исследования при быстро меняющихся динамических процессах.

Анализ литературных данных демонстрирует необходимость продолжить исследования для того, чтобы определить, какой метод оценки выраженности одышки и в каких клинических ситуациях целесообразно использовать при COVID-19.

1.5. Перспективы дальнейшего изучения нарушений в дыхательной системе больных, инфицированных COVID-19

Очевидно, что в дальнейшем необходимо более тщательно исследовать механизмы нарушений в системе дыхания у больных COVID-19. Понимание феномена «немой» гипоксемии должно базироваться на фундаментальных положениях физиологии дыхания, в том числе представлений о принципах газообмена, сенсорной обратной связи, центральной нервной регуляции дыхания и респираторной чувствительности. Кроме того, важно учитывать индивидуальную вариабельность для обеспечения максимально персонализированного подхода к лечению.

Предполагают, что «немая» гипоксемия может быть выявлена у значительного количества пациентов с якобы «бессимптомным носительством» вируса. Поэтому даже у пациентов с благоприятной клинической картиной важен мониторинг уровня SpO_2 [36]. При получении клинического подтверждения того, что большинство пациентов с «немой» гипоксемией имеет благоприятное течение заболевания, будет рассматриваться возможность отсрочки интубации таких больных. Напротив, если будет показано, что у большинства пациентов происходит

прогрессирование патологического процесса с развитием дыхательной недостаточности и ОРДС, это потребует выполнения более ранней интубации.

До настоящего времени не установлено, ассоциирована ли «немая» гипоксемия с благоприятными исходами заболевания. Вполне вероятно, что при адекватной гипоксической вентиляторной реакции более высокий риск клинического ухудшения «маскируется» за счет нормальных показателей сатурации. На поздних стадиях заболевания, однако, наиболее важным является вопрос о том, смягчает ли отсутствие дыхательной реакции ухудшение состояния пациента, поскольку чрезмерная дыхательная реакция может способствовать дополнительному повреждению легочной ткани [93, 149, 158, 185].

Другим возможным направлением исследований должно стать выявление влияния уровней PO_2 , PCO_2 и pH на размножение и инвазивность вируса, поскольку эти параметры можно корректировать оксигенотерапией, респираторной поддержкой. Исследование их влияния на активность SARS-CoV-2 может позволить оптимизировать проводимое лечение для обеспечения оптимальных клинических исходов.

Предлагают осуществлять мониторинг ключевых параметров состояния организма по мере прогрессирования COVID-19 с определением газового состава крови, характера дыхания, с фиксацией субъективных ощущений пациента, в том числе и оценки одышки с помощью балльной шкалы.

В дополнение к функциональной оценке возможно также морфологическое исследование центров респираторного контроля и периферических хеморецепторов (в частности, каротидных телец) для выявления признаков вирусного поражения, а также морфологических аномалий, которые могли бы быть причиной дыхательных нарушений. Морфологические изменения могут сохраняться после окончания активного инфекционного процесса, именно поэтому предметом интереса исследователей является оценка дыхательной функции пациентов после выздоровления.

Было показано, что экспрессия АПФ-2 варьирует в зависимости от выраженности гипоксии, в то время как гипоксемия, возникающая

при COVID-19, может изменять динамику проникновения вирусов в клетки [83, 89].

Индивидуальная вариабельность тяжести течения COVID-19 позволяет предположить, что различия в реакции на вирус и существование разных вариантов течения заболевания могут объясняться генетическими факторами. В будущие исследования необходимо включить когорты пациентов с оценкой хемочувствительности и генетических характеристик пациентов, что позволит определить ключевые факторы риска развития дыхательной недостаточности при COVID-19 [5, 14, 99, 156, 172].

Кроме того, целесообразно оценить вероятность развития дыхательной недостаточности у пациентов с выраженной хемочувствительностью в результате аутоиммунного повреждения легочной ткани [5, 9, 10, 12, 14, 156]. Поскольку у пожилых пациентов и пациентов с СД, которые составляют значительную часть больных с тяжелым течением COVID-19, отмечается угнетение дыхательного ответа на гипоксию, вполне вероятно, что именно у пациентов данной группы возможно развитие «немой» гипоксемии с быстрой декомпенсацией [9, 10, 11, 12, 80, 200].

В ходе будущих исследований следует провести анализ данных больных, перенесших COVID-19, с различными показателями дыхательной функции при наличии или отсутствии одышки в контролируемых условиях с таргетным генетическим обследованием [11, 21, 26, 28, 97]. В случае подтверждения негативного эффекта высокой активности дыхательного центра рекомендуется проведение рандомизированных исследований для поиска методов угнетения активности дыхательного центра (с помощью наркотических анальгетиков или бензодиазепинов) у пациентов с высоким риском развития дыхательной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии. Поскольку риски, связанные с возможным применением этих лекарственных препаратов, хорошо известны, умеренное подавление активности дыхательного центра с учетом возможных нежелательных эффектов может найти применение в лечении

пациентов, у которых чрезмерно активное дыхание приводит к механическому повреждению легочной ткани [29, 155].

Разработка новых моделей заболевания с использованием лабораторных животных позволит более подробно исследовать изменения дыхательной функции при COVID-19. Предстоит определить степень соответствия особенностей течения патологического процесса в легочной ткани, дыхательных паттернов и газового состава крови экспериментальных моделей реальным показателям, наблюдаемым у пациентов с COVID-19.

Также целью научного поиска должно стать уточнение знаний о ключевых структурах и элементах нервной системы, задействованных в реализации дыхательной чувствительности. Относительная роль обонятельной коры и парабрахиального комплекса (сигнальные пути тревоги/ CO_2 -индуцированного возбуждения) в развитии одышки на сегодняшний день до конца неизвестна. Исследования механизмов развития и прогрессирования одышки позволят лучше понять патогенетические аспекты влияния COVID-19 на респираторный контроль и точнее определить роль наследственности, а также возможного непосредственного инфицирования SARS-CoV-2 структур ЦНС, контролирующих дыхательную функцию у человека.

1.6. Заключение

Одышка является одним из клинически значимых симптомов при коронавирусной инфекции [43, 44, 47]. Однако выраженность и особенность одышки при COVID-19-ассоциированном поражении легких изучена недостаточно. Нет четкого понимания связи выраженности одышки со структурно-функциональными характеристиками заболевания. Имеются сложности в дифференциальной диагностике одышки, связанной с поражением на разных уровнях регуляции дыхания.

Анализ литературных данных свидетельствует, что термин «немая» гипоксемия является наиболее адекватным для характеристики описываемого

явления и в большей степени отражает тяжесть инфекции COVID-19 [46, 61, 83, 86, 92, 158]. Важнейшим направлением дальнейших исследований является изучение влияний вируса на механизмы обратной связи регуляции дыхания с участием легочных рецепторов, периферических хеморецепторов, дыхательных нейронов ствола головного мозга, лимбической системы и коры головного мозга. Результаты данных исследований помогут в планировании комплексного клинико-функционального анализа, включающего оценку газового состава крови, частоты дыхания, ЧСС, одышки и т. д.

Необходимо учитывать факторы, которые потенциально могут влиять на одышку: «цитокиновый шторм», уровни маркеров воспалительного процесса и/или вирусного поражения главных дыхательных центров ствола и коры головного мозга [70, 72, 86]. Исследования аносмии, вызванной SARS-CoV-2, также могут позволить получить инструменты для прогнозирования развития и прогрессирования одышки при COVID-19.

Необходимо проведение дальнейших фундаментальных и клинических исследований для оценки респираторного контроля и индивидуальной вариабельности ответа организма на гипоксемию при этом заболевании.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

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

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

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

Для проведения настоящего наблюдательного клинического исследования были проанализированы клинические данные случайным образом выбранных госпитализированных пациентов, проходивших лечение от новой коронавирусной инфекции в УКБ 4 Сеченовского Университета за период с апреля 2020 года по март 2022 года, среди которых 247 пациентов соответствовали критериям включения в основную группу исследования.

Критерии включения:

- 1) инфекция COVID-19, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) биоматериала из ротоглотки и/или носоглотки (ПЦР-положительный результат);
- 2) МСКТ-признаки вирусной пневмонии;
- 3) возраст старше 18 лет;

4) согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам были разъяснены цель и порядок исследования. При согласии пациентов на участие в настоящем исследовании ими добровольно было дано информированное согласие.

При отборе пациентов в исследование оценивалось соответствие их данных критериям невключения.

Критерии невключения:

- 1) наличие тяжелой соматической патологии и когнитивных расстройств, не позволяющих адекватно выполнить функциональные тесты и оценивать выраженность одышки;
- 2) декомпенсация хронических заболеваний;
- 3) острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (до 6 месяцев);
- 4) инфаркт миокарда в анамнезе с несохранной фракцией выброса и/или дилатацией левых отделов сердца;
- 5) черепно-мозговые травмы;
- 6) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе;
- 7) отказ от участия в исследовании.

В результате в исследование были включены 143 пациента.

В ходе исследования учитывались критерии исключения.

Критерии исключения из исследования:

- 1) отсутствие полной информации о клинико-функциональном статусе пациента;
- 2) неудовлетворительное выполнение спирометрии;
- 3) выявление бактериальной инфекции;
- 4) декомпенсация хронических заболеваний;
- 5) отказ больного от участия в исследовании;
- 6) невозможность сбора данных ввиду тяжелого состояния пациента.

В результате основную группу исследования составили 134 пациента (Рисунок 1), при этом 9 больных были исключены из исследования из-за

невозможности качественного выполнения спирометрии и/или отсутствия полной информации о клинико-функциональном статусе этих больных.

В контрольную группу вошли 26 человек (Рисунок 1) – сотрудники Университетской клинической больницы № 4 и слушатели программ дополнительного профессионального образования на кафедре пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Критериями включения в контрольную группу являлись отсутствие острых и хронических в стадии декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), психоневрологических патологий и заболеваний легких, наличие данных спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста, рентгенографии органов грудной полости и данных эхокардиографии (ЭхоКГ).

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

Настоящее исследование состояло из 3 этапов (Рисунок 1).

1 этап. Общая характеристика одышки у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Объем основной выборки – 134 больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких. Были проанализированы пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), клинические и анамнестические данные, лабораторные показатели, данные МСКТ, газового состава артериальной крови, спирометрии, капнометрии, клинические исходы, наличие легочной гипертензии (ЛГ), а также проведена оценка одышки по шкале Borg и mMRC (поперечное исследование). Проведена оценка связи клинических исходов с показателями вентиляционной способности легких, легочного газообмена, с выраженностью одышки (проспективное когортное исследование).

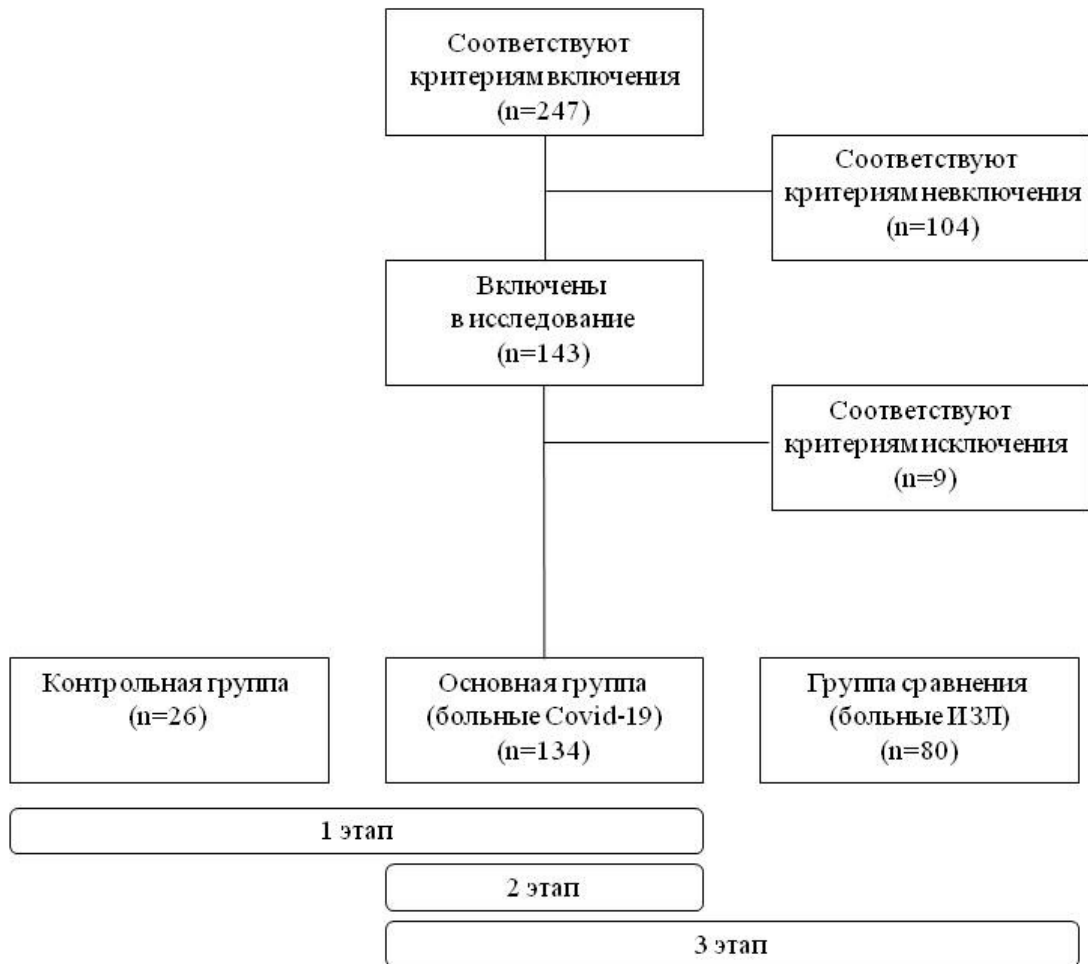


Рисунок 1 – Этапы и дизайн исследования

Контрольную выборку составили 26 добровольцев. Оценили выраженность одышки по шкале Borg. Верхняя граница интерквартильного размаха выраженности одышки в группе контроля была определена как пороговое значение клинически значимой одышки (поперечное исследование).

Затем в основной группе проведено сравнительное исследование больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких с одышкой и без клинически значимой одышки (в дальнейшем больные с клинически значимой одышкой именуются как пациенты с одышкой) (исследование «случай-контроль»). Определены факторы риска развития клинически значимой одышки (поперечное исследование).

2 этап. Анализ взаимоотношения артериальной гипоксемии и одышки.

На данном этапе исследования в основной группе больных определены паттерны сочетания выраженности одышки и нарушения легочного газообмена. Проведен сравнительный анализ подгрупп больных с одышкой и без одышки на фоне наличия или отсутствия артериальной гипоксемии (исследование «случай-контроль») и изучено течение COVID-19-ассоциированного поражения легких у больных этих исследуемых подгрупп (проспективное когортное исследование).

3 этап. Оценка и анализ феномена «немой» гипоксемии у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и интерстициальными изменениями легочной ткани невирусного генеза (исследование «случай-контроль» и наблюдательное поперечное исследование).

Задача данного этапа заключалась в том, чтобы оценить специфичность феномена «немой» гипоксемии для COVID-19-ассоциированного поражения легких.

Группу сравнения составили 80 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Критериями включения являлись наличие ИЗЛ, полной информации о клинико-функциональном статусе пациента, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения были аналогичны таковым основной группы исследования.

Таким образом, в ходе исследования всего было обследовано 240 лиц, данные которых включены в диссертационную работу.

2.2. Методы исследования

Оценка состояния пациентов проводилась согласно протоколу исследования.

При **внешнем осмотре** оценивали симметричность движения грудной клетки и участие в акте дыхания, принятие вынужденного положения (ортопноэ), бледность кожных покровов, наличие цианоза, участие дыхательной мускулатуры и мышц пресса при вдохе и выдохе (Приложение А).

В ходе исследования были проанализированы анамнестические, демографические, антропометрические и клинические данные, в том числе возраст, пол, ИМТ, ЧДД, ЧСС. ИМТ рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста, измеренному в метрах:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2).$$

Оценка выраженности одышки

Выраженность одышки оценивали в покое по шкале Borg (G.A. Borg, 1982), которая имеет 10-бальную градацию в соответствии с описанием тяжести одышки (0 баллов – нет одышки, 10 баллов – очень, очень тяжелая одышка) [31, 51, 62, 205] (Приложение Б).

Кроме того, выраженность одышки была оценена и по шкале mMRC (D. Mahler, 1985) (имеет 5-бальную градацию, где 0 баллов – «Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке», 4 балла – «У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь») (Приложение В).

Оценка сатурации крови кислородом (SpO_2)

Процент насыщения крови кислородом определяли с помощью пальчикового пульсоксиметра Choicemed MD300C2 (Бейджинг Чойс Электроник Технолоджи Ко., Лтд, КНР). Измерение проводилось трижды на каждой руке для минимизации ошибки измерения [33, 59, 77, 174, 180, 183, 186].

Оценка газового состава артериальной крови

Исследование кислотно-основного состояния и газов артериальной крови выполняли согласно общепринятой методике [82, 89, 169, 192]. Забор и хранение образца артериальной крови для анализа проводили в соответствии с руководством для клинической практики [192]. Забор пробы для анализа осуществляли в палате больного после физикального осмотра и сбора жалоб пациента. Время от забора образца артериальной крови до начала анализа на приборе Cobas B 123 (Roche Diagnostics Ltd, Швейцария) (Приложение Г) было минимизировано. Кровь из лучевой артерии брали с помощью шприца с добавленным гепарином. После

взятия крови образец вращали в руках для равномерного перемешивания и устанавливали в порт наполнения прибора, откуда кровь аспирировалась на анализ.

Артериальная гипоксемия подтверждалась при значениях парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) ≤ 60 мм рт. ст.

Помимо газового состава артериальной крови, из **лабораторных показателей** в исследование были включены С-реактивный белок (СРБ) и Д-димер.

Мультиспиральная компьютерная томография

В исследовании были проанализированы данные МСКТ при поступлении больных в стационар. Каждая томограмма проходила экспертную оценку рентгенолога.

Исследование проводили на аппаратах компьютерной томографии Toshiba Aquilion Prime 160 (Toshiba, Япония) и Asteion Multi S4 (Toshiba, Япония).

По данным МСКТ производилась оценка объема поражения легочной ткани: МСКТ-0 – отсутствие характерных проявлений поражений легких; МСКТ-1 – объем поражения легочной ткани составляет менее 25% паренхимы легких; МСКТ-2 – 26–50%; МСКТ-3 – 50–75%; МСКТ-4 – >75% паренхимы легких.

Следует отметить, что сбор клинико-функциональных и лабораторных параметров был проведен в минимальном временном промежутке от времени проведения исходной МСКТ с целью сохранения неразрывной связи клиники с лабораторными и инструментальными методами исследования [82, 101, 106, 110, 154, 173].

Оценка вентиляционной способности легких

Спирометрию проводили с помощью прибора MicroLab (CareFusion, Великобритания) (Приложение Д). Данный аппарат соответствовал требованиям ГОСТ Р ИСО 26782–2016.

Исследования выполняли в соответствии с санитарно-эпидемиологическими нормами, и были предприняты все необходимые меры для предотвращения инфицирования персонала [82, 173]. Исследования проводили в отдельном помещении, которое было оснащено дезинфицирующим оборудованием,

на приборе, предназначенном только для больных с новой коронавирусной инфекцией. При исследовании пациентов основной группы медицинский персонал выполнял все манипуляции в средствах индивидуальной защиты. Минимальное время между исследованиями составляло не менее 30 минут, в течение которого проводилась санитарная обработка дезинфицирующими средствами загрязненных поверхностей и дезинфекция помещения. Все спирометрии были проведены с использованием высокоэффективных одноразовых антибактериальных/антивирусных фильтров [1, 20]. Поскольку был использован портативный спирометр, и пациенты держали мундштук прибора в руках, то обязательным условием выполнения исследования было использование одноразовых перчаток всеми обследованными пациентами [28, 144].

Исследование функции внешнего дыхания больных контрольной и основной групп проводили вне эпидемии новой коронавирусной инфекции также с использованием высокоэффективных одноразовых антибактериальных / антивирусных фильтров.

После выполнения исследования все одноразовые расходные материалы утилизировались.

Спирометрия была выполнена согласно отечественным и международным рекомендациям [63, 65, 201]. Получаемая информация представлялась в цифровом и графическом виде, что позволяло оценивать качество проводимых маневров и теста в целом для достижения достоверных результатов. По результатам спирометрии оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Анализируемые данные представлены в процентах от должных значений (% долж.). Должные величины учитывают возраст, пол и рост пациента и определялись методикой, предложенной Европейским обществом стали и угля (1993) [112]. Нижняя граница нормы для ФЖЕЛ и ОФВ₁ принималась 80% от должного значения (% долж.), а для отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,70.

При изменении параметров спирометрии был определен паттерн нарушения вентиляционной функции легких (обструктивный, рестриктивный или смешанный (обструктивно-рестриктивный)):

- обструктивный паттерн характеризуется $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ и $ФЖЕЛ \geq 80\%$ долж.;
- рестриктивный паттерн – $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 0,70$ и $ФЖЕЛ < 80\%$ долж.;
- обструктивно-рестриктивный паттерн – $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ и $ФЖЕЛ < 80\%$ долж.

Добровольцам контрольной группы помимо спирометрии были выполнены бодиплетизмография и диффузионный тест с помощью пульмонологической диагностической лаборатории Quark PFT (COSMED, Италия) согласно стандартам Европейского респираторного общества и Американского торакального общества 2005 г. [33].

Для общей емкости легких и диффузионной способности легких по монооксиду углерода нижняя граница нормы также принималась 80% долж.

Эхокардиография

ЭхоКГ проводилась по стандартной методике [2] с использованием ультразвукового сканера Epiq7 (Philips, Нидерланды). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) оценивали, исходя из модифицированного уравнения Бернулли. Если систолическое давление в легочной артерии, измеряемое за несколько циклов (не менее 3), было выше 35 мм рт. ст., то делался вывод о наличии у пациента ЛГ.

Капнометрия

Исследование проведено с помощью портативного капнометра CapnoQuant 9040 (Энвитек-Висмар ГмбХ, Германия) по стандартной методике. Определяли максимальное парциальное давления CO_2 в конце спокойного выдоха ($P_{et}CO_2$) [82, 141].

По результатам исследования газового состава артериальной крови и капнометрии проводили расчет доли альвеолярного мертвого пространства

в дыхательном объеме (альв V_D/V_T) и альвеолярно-артериального градиента по кислороду ($P(A-a)O_2$) по следующим формулам:

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

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

где FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (в условиях данного исследования 0,21), $P_{\text{атм}}$ – атмосферное давление, P_{H_2O} – парциальное давление паров воды (равно 47 мм рт. ст. при температуре 37°C), PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, $PetCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха.

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

Кроме того, регистрировались клинические исходы: перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ), проведение кислородотерапии, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), летальный исход. Также в качестве конечной точки использовалась длительность госпитализации пациентов.

2.3. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 26 (IBM Corporation, USA).

Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Поскольку проверка данных на соответствие нормальному закону распределения показала, что большинство рассматриваемых показателей имели распределение, отличное от нормального, то непрерывные данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный разброс ($Me (Q1-Q3)$). Качественные признаки приведены в виде абсолютных и относительных (%) частот.

Сравнение непрерывных переменных между двумя несвязанными группами проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера (при численных значениях менее 5) или критерия χ^2 Пирсона. Для оценки различий множественных одноименных показателей между группами был использован критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение двух связанных выборок по количественному признаку проводили с помощью критерия Вилкоксона.

Анализ связи признаков осуществляли с помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

Анализ влияния показателя на вероятность развития события проводили при помощи метода логистической регрессии. Результаты анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ) и уровня статистической значимости (p).

Для оценки диагностической значимости признаков применялся анализ ROC-кривых, результаты которого были представлены как площадь под кривой (AUC), 95% ДИ и p. Оптимальная точка отсечения определялась по наибольшему индексу Юдена, для нее оценивали индексы чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика одышки у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких

3.1.1. Общая характеристика больных основной группы

В основную группу исследования были включены 81 (60,4%) мужчина и 53 (39,6%) женщины. Медиана возраста пациентов составила 62,0 (47,8–68,0) года, ИМТ – 28,6 (25,6–32,1) кг/м², при этом превышение ИМТ более 30 кг/м² выявлено у 50 (37,3%) больных. Общая характеристика основной группы представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов

Параметры	COVID-19-ассоциированная пневмония (n=134)
Пол (М), n (%)	81 (60,4)
Возраст, лет	62,0 (47,8–68,0)
ИМТ, кг/м ²	28,6 (25,6–32,1)
Курение, n (%)	44 (32,8)
Сопутствующая патология, n (%):	
• болезни сердца и сосудов	65 (48,5)
• болезни легких	14 (10,4)
• ожирение	50 (37,3)
• СД	16 (11,9)
Одышка, mMRC, балл	1 (0–2)
Одышка, Borg, балл	0 (0–3)
Borg, n (%):	
• Borg-0	76 (56,7)
• Borg-1	10 (7,5)
• Borg-2	11 (8,2)
• Borg-3	10 (7,5)
• Borg-4	18 (13,4)
• Borg-5	7 (5,2)
• Borg-6	2 (1,5)
ЧДД, /мин	19 (16–21)
ЧСС, /мин	76 (67–86)
SpO ₂ , %	94,8 (90,5–96,3)

Продолжение Таблицы 1

Параметры	COVID-19-ассоциированная пневмония (n=134)
МСКТ, n (%):	
• МСКТ-1	38 (28,4)
• МСКТ-2	73 (54,5)
• МСКТ-3	22 (16,4)
• МСКТ-4	1 (0,7)
PaO ₂ , мм рт. ст.	74,0 (60,0–82,0)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	36,0 (33,2–40,0)
pH	7,43 (7,40–7,46)
PaO ₂ ≤60 мм рт. ст., n (%)	47 (35,1)
PetCO ₂ , мм рт. ст.	30,9 (28,7–33,4)
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	31,2 (23,5–42,7)
альв V _D /V _T , %	13,8 (12,2–15,5)
ФЖЕЛ, %долж.	85,5 (66,0–99,0)
ОФВ ₁ , %долж.	80,0 (64,8–93,3)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,77 (0,72–0,82)
ЛГ, n (%)	24 (17,9)
Д-димер, мг/л	0,63 (0,37–1,28)
СРБ, мг/л	66,2 (24,4–114,5)
Респираторная поддержка:	
• О ₂ -терапия, n (%)	52 (38,8)
• НИВЛ, n (%)	19 (14,2)
• ИВЛ, n (%)	5 (3,7)
Исходы:	
• Перевод в ОРИТ, n (%)	10 (7,5)
• Летальный исход, n (%)	6 (4,5)
Длительность госпитализации, дни	11 (8–15)

На момент исследования 44 (32,8%) больных были курильщиками. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечались заболевания сердца и сосудов (65 (48,5%) больных, при этом гипертоническая болезнь – у 55 (41,0%) пациентов), заболевания легких (14 (10,4%) больных), ожирение (50 (37,3%) пациентов), СД (16 (11,9%) больных). Реже отмечены хроническая болезнь почек (4 (3,0%) пациента) и онкологические заболевания (4 (3,0%) пациента).

В представленной выборке наиболее часто определялись изменения паренхимы легких, соответствующие МСКТ-2 (Рисунок 2). Медиана СРБ в основной группе исследования была значительно увеличена и составила 66,2 (24,4–113,8) мг/л, а медиана Д-димера была повышена до 0,63 (0,37–1,28) мг/л.

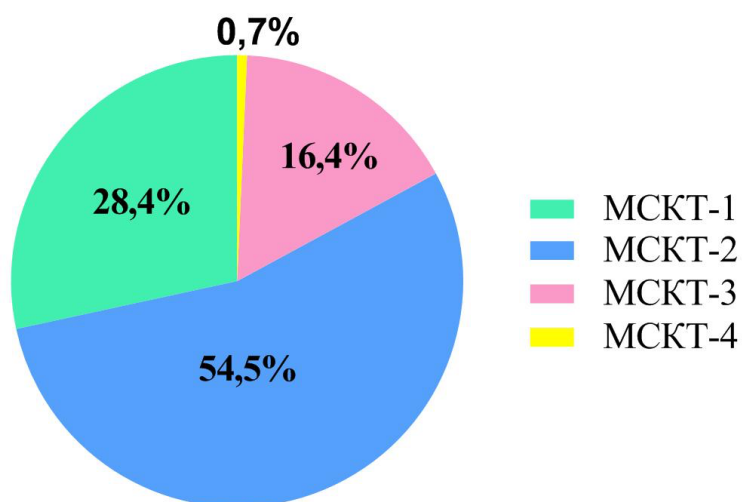


Рисунок 2 – Распределение объема поражения легочной ткани по данным МСКТ в основной выборке пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

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



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

Структурные нарушения паренхимы легких по данным МСКТ и изменения вентиляционной функции легких по данным спирометрии сопровождались увеличением $P(A-a)O_2$ до 31,2 (23,5–42,7) мм рт. ст., снижением $PetCO_2$

до 30,9 (28,7–33,4) мм рт. ст. (при $\text{PaCO}_2=36,0$ (33,2–40,0) мм рт. ст.), увеличением доли альвеолярного мертвого пространства до 13,8 (12,1–15,5)%. У 35,1% больных была выявлена артериальная гипоксемия.

По данным эхокардиографии ЛГ определена у 17,9% больных.

При лечении больных представленной выборки возникла необходимость в применении респираторной поддержки (Таблица 1). Наиболее часто была использована О₂-терапия (38,8%) и НИВЛ (14,2%).

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

3.1.2. Выраженность одышки в зависимости от клинических, лабораторных и инструментальных параметров больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких

Поскольку клиническая картина при COVID-19-ассоциированном поражении легких является динамической характеристикой, то принято решение провести анализ связи клинических, лабораторных и инструментальных параметров больных с выраженностью одышки, которую оценивали по шкале Borg. Сравнение клинических, лабораторных и инструментальных данных с разной степенью выраженности одышки по шкале Borg представлено в Таблице 2.

76 (56,7%) больных не предъявляли жалобы на одышку. Остальные 58 (43,3%) больных жаловались на одышку по шкале Borg от 1 до 6 баллов, при этом наиболее часто (13,4%) одышка по шкале Borg была оценена в 4 балла (Рисунок 4). Следует отметить, что определено статистически значимое отличие ЧДД у больных с разной степенью выраженности одышки ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с разной степенью выраженности одышки по шкале Borg

Показатель	Borg-0	Borg-1	Borg-2	Borg-3	Borg-4	Borg-5	Borg-6	p
n (%)	76 (56,7)	10 (7,5)	11 (8,2)	10 (7,5)	18 (13,4)	7 (5,2)	2 (1,5)	
Возраст, лет	65,0 (50,0–70,3)	67,0 (52,3–73,5)	54,0 (46,0–65,0)	66,0 (54,5–77,0)	54,0 (43,5–61,3)	65,0 (56,0–67,0)	56–57	0,089
ИМТ, кг/м ²	28,2 (25,9–31,2)	25,7 (21,4–34,8)	29,7 (24,8–32,4)	27,2 (25,0–29,9)	31,2 (26,9–34,7)	27,9 (23,6–29,1)	32,8–30,4	0,349
МСКТ, n (%): • МСКТ-1 • МСКТ-2 • МСКТ-3 • МСКТ-4	28 (36,8) 37 (48,7) 11 (14,5) 0	4 (40,0) 6 (60,0) 0 0	1 (9,1) 10 (90,9) 0 0	2 (20,0) 6 (60,0) 2 (20,0) 0	2 (11,1) 11 (61,1) 4 (22,2) 1 (5,6)	1 (14,2) 3 (42,9) 3 (42,9) 0	0 0 2 (100,0) 0	0,020
ЧДД, /мин	16,0 (14,0–20,0)	17,5 (16,0–20,3)	20,0 (18,0–24,0)	18,0 (16,0–23,5)	23,0 (19,8–24,0)	20,0 (17,0–20,0)	22–25	<0,001
ЧСС, /мин	77,5 (68,3–86,0)	73,5 (69,3–87,8)	72,0 (66,0–86,0)	72,0 (69,5–84,3)	76,0 (64,8–87,8)	70,0 (65,0–80,0)	86–90	0,584
РаО ₂ , мм рт. ст.	74,0 (60,0–83,0)	82,0 (76,5–83,8)	71,0 (59,0–84,0)	78,5 (60,0–82,8)	60,0 (57,8–76,9)	71,0 (60,0–82,8)	69–74	0,112
РаСО ₂ , мм рт. ст.	36,0 (35,0–40,5)	34,0 (29,1–38,0)	34,3 (30,0–36,1)	35,6 (32,0–37,4)	35,0 (30,8–39,2)	34,4 (31,5–38,0)	34–38	0,087
pH	7,43 (7,40–7,46)	7,42 (7,41–7,45)	7,41 (7,40–7,43)	7,43 (7,41–7,46)	7,45 (7,40–7,49)	7,46 (7,40–7,50)	7,45–7,47	0,330
ФЖЕЛ, % долж.	88,5 (73,3–102,8)	102,0 (81,8–111,8)	65,0 (55,0–87,0)	89,5 (70,5–102,8)	64,0 (53,3–83,5)	73,0 (55,0–99,0)	47–52	<0,001
ОФВ ₁ , % долж.	84,5 (73,0–99,8)	83,5 (66,8–108,3)	65,0 (55,0–83,0)	75,5 (55,3–86,5)	58,0 (51,3–80,3)	67,0 (55,0–90,0)	39–66	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,78 (0,72–0,81)	0,75 (0,66–0,88)	0,80 (0,70–0,85)	0,72 (0,69–0,78)	0,78 (0,75–0,83)	0,79 (0,71–0,79)	0,64–0,75	0,402
СРБ, мг/л	50,5 (20,3–90,1)	74,0 (11,3–140,1)	51,4 (43,1–79,7)	122,5 (88,8–200,5)	77,4 (37,8–116,2)	112,3 (50,9–131,6)	62,9–113,0	0,049

Продолжение Таблицы 2

Показатель	Borg-0	Borg-1	Borg-2	Borg-3	Borg-4	Borg-5	Borg-6	p
Д-димер, мг/л	0,51 (0,35–1,00)	0,70 (0,43–1,29)	0,48 (0,37–0,64)	0,89 (0,32–1,49)	1,04 (0,52–1,44)	1,44 (0,65–3,32)	0,61–1,92	0,042
Длительность госпитализации, дни	10,0 (8,0–12,0)	10,0 (8,0–14,5)	11,0 (9,0–16,0)	10,5 (10,0–15,0)	13,0 (11,5–18,5)	18,0 (13,0–19,0)	13–15	0,001

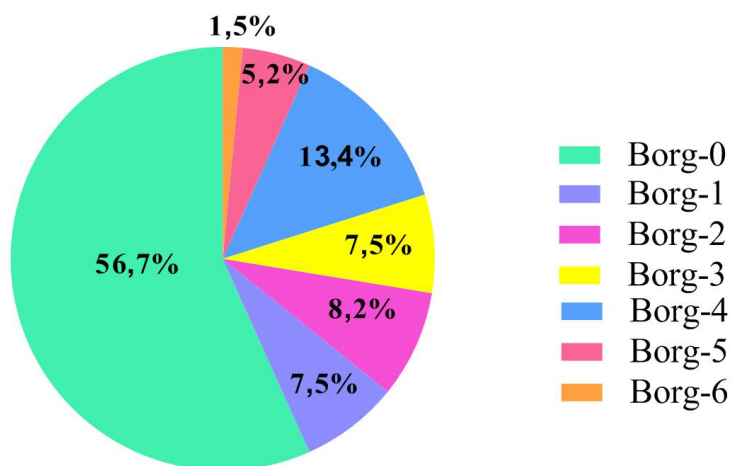


Рисунок 4 – Распределение выраженности одышки по шкале Borg в основной выборке пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

При сравнении клинико-лабораторных показателей больных с разной степенью выраженности одышки по шкале Borg не выявлено статистически значимых отличий по возрасту, ИМТ, ЧСС, газовому составу артериальной крови.

Как сказано выше, показатели спирометрии не были изменены у 46,3% больных с разной степенью выраженности одышки. С другой стороны, среди патологических изменений параметров спирометрии снижение ФЖЕЛ являлось преобладающим нарушением.

Распределение различных паттернов нарушения вентиляционной функции легких по данным спирометрии в зависимости от выраженности одышки по шкале Borg представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение паттернов нарушения вентиляционной функции легких по данным спирометрии в зависимости от выраженности одышки по шкале Borg

Одышка по шкале Borg	Обструктивный паттерн n (%)	Рестриктивный паттерн n (%)	Обструктивно-рестриктивный паттерн n (%)	Нет нарушений n (%)
Borg-0 (n=76)	10 (13,2%)	21 (27,6%)	3 (3,9%)	42 (55,3%)
Borg-1 (n=10)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	5 (50,0%)
Borg-2 (n=11)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	2 (18,1%)	4 (36,4%)
Borg-3 (n=10)	4 (40,0%)	3 (30,0%)	0 (0%)	3 (30,0%)
Borg-4 (n=18)	0 (0%)	12 (66,7%)	1 (5,6%)	5 (27,7%)
Borg-5 (n=7)	0 (0%)	4 (57,1%)	0 (0%)	3 (42,9%)
Borg-6 (n=2)	0 (0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0%)

Рестриктивный паттерн нарушения вентиляционной функции легких регистрировался при всех степенях выраженности одышки по шкале Borg. Следует отметить, что определяется статистически значимое различие по величине ФЖЕЛ ($p < 0,001$) и ОФВ₁ ($p=0,001$) при разной степени выраженности одышки, при этом отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ статистически значимо не отличалось между исследуемыми подгруппами больных ($p=0,402$) (Таблица 2).

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

Результат корреляционного анализа связи выраженности одышки по шкале Borg с клиническими, лабораторными и инструментальными данными представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Корреляционная связь выраженности одышки по шкале Borg с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками пациентов

Параметры	r	p
Возраст, лет	-0,134	0,123
ИМТ, кг/м ²	0,077	0,379
ЧДД /мин	0,351	< 0,001
ЧСС /мин	-0,073	0,402
МСКТ, ст.	0,266	0,002
РаО ₂ , мм рт. ст.	-0,104	0,238
РаСО ₂ , мм рт. ст.	-0,233	0,007
pH	0,067	0,451
PetCO ₂ , мм рт. ст.	-0,316	< 0,001
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	0,210	0,016
альв V _D /V _T , %	0,187	0,033
ФЖЕЛ, % долж.	-0,327	< 0,001
ОФВ ₁ , % долж.	-0,374	< 0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,030	0,734
Д-димер, мг/л	0,228	0,010
СРБ, мг/л	0,258	0,003
Длительность госпитализации, дни	0,381	< 0,001

Наращение одышки по шкале Borg, происходило по мере увеличения СРБ, Д-димера, объема поражения легочной ткани по данным МСКТ, уменьшения

ФЖЕЛ и ОФВ₁. Субъективное ощущение выраженности одышки сопровождалось увеличением ЧДД, снижением $P_{et}CO_2$ и P_aCO_2 , увеличением альв V_D/V_T и $P(A-a)O_2$. Важно отметить, что не выявлено статистически значимой корреляционной связи выраженности одышки с величиной P_aO_2 . Кроме того, определена статистически значимая связь выраженности одышки и длительности госпитализации.

Для того чтобы определить диагностическую значимость оценки одышки по шкале Borg для прогнозирования снижения ФЖЕЛ менее 80% долж. был проведен анализ ROC-кривой и получены следующие результаты: AUC составила 0,624 с 95%ДИ 0,525–0,722 ($p=0,015$) (Рисунок 5). При выраженности одышки по шкале Borg $\geq 1,5$ баллов чувствительность для диагностики снижения ФЖЕЛ составляет 50,0%, специфичность – 74,4%, а при одышке по шкале Borg $\geq 0,5$ баллов – 53,6% и 64,1%, соответственно.

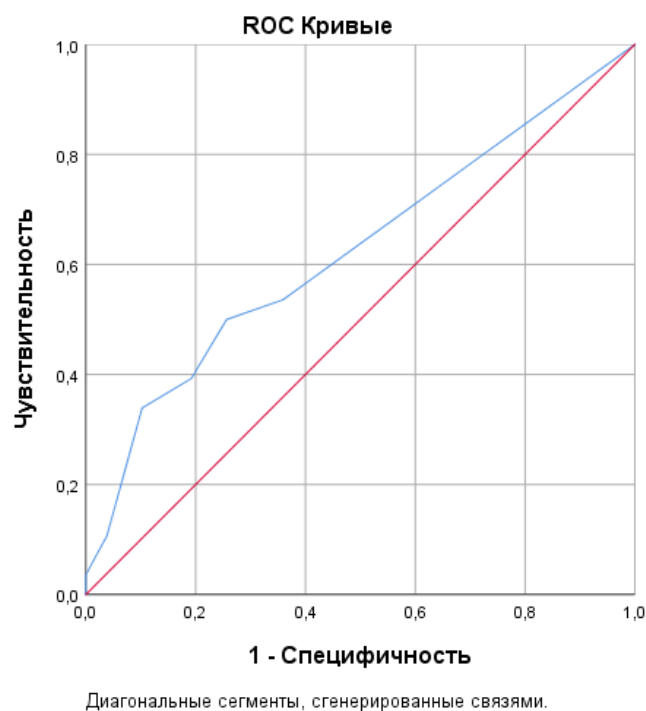


Рисунок 5 – ROC-кривая, описывающая взаимосвязь выраженности одышки по шкале Borg с вероятностью ФЖЕЛ < 80% долж.

Аналогичные результаты были получены при анализе диагностической значимости оценки одышки по шкале Borg для прогнозирования увеличения объем поражения легочной ткани по данным МСКТ $\geq 25\%$: AUC составила 0,638

с 95%ДИ 0,539–0,736 ($p=0,013$) (Рисунок 6). При выраженности одышки по шкале Borg $\geq 1,5$ баллов чувствительность для диагностики объема поражения легочной ткани по данным МСКТ $\geq 25\%$ составляет 43,8%, специфичность – 84,2%, а при одышке по шкале Borg $\geq 0,5$ баллов – 50,0% и 73,7%, соответственно.

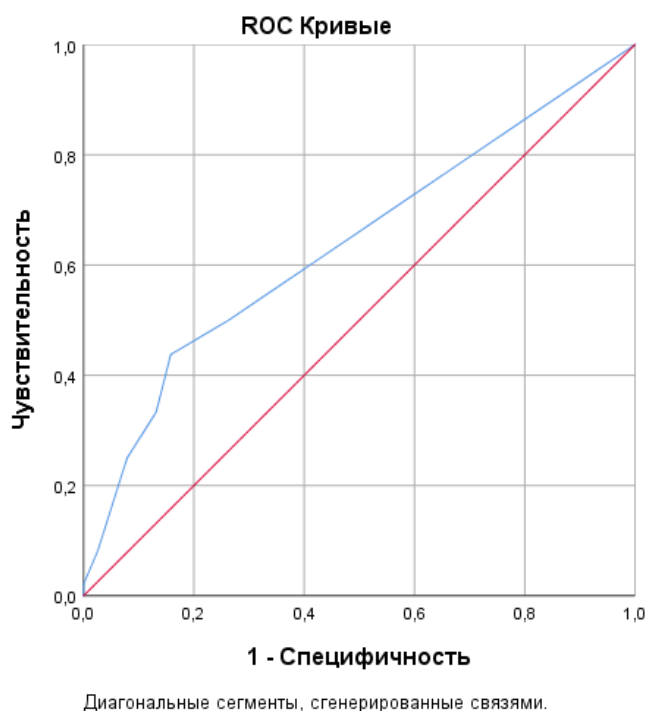


Рисунок 6 – ROC-кривая, описывающая взаимосвязь выраженности одышки по шкале Borg с вероятностью объема поражения легочной ткани по данным МСКТ $\geq 25\%$

Для оценки взаимосвязи выраженности одышки и исходов болезни, а также применения респираторной поддержки был проведен логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результат логистического регрессионного анализа связи выраженности одышки по шкале Borg и исходов заболевания, применения респираторной поддержки

Параметры	ОШ	95% ДИ	p
О2-терапия	1,307	1,074–1,591	0,008
НИВЛ	1,101	0,851–1,423	0,465
ИВЛ	1,105	0,561–2,174	0,995
Перевод в ОРИТ	0,715	0,431–1,184	0,192
Летальный исход	0,820	0,472–1,423	0,480

Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что увеличение выраженности одышки по шкале Borg на 1 балл повышал вероятность последующего назначения кислородотерапии в 1,3 раза (ОШ=1,307 (95%ДИ: 1,074–1,591), $p=0,008$). Однако, с другой стороны, не выявлена статистически значимая взаимосвязь выраженности одышки и наличия артериальной гипоксемии (ОШ=1,099 (95%ДИ: 0,905–1,334), $p=0,340$).

При определении диагностической значимости оценки одышки по шкале Borg для прогнозирования потребности в кислородотерапии получены следующие результаты: AUC=0,609 с 95%ДИ 0,507–0,710 ($p=0,034$) (Рисунок 7). При выраженности одышки по шкале Borg $\geq 1,5$ баллов чувствительность последующего назначения кислородотерапии составляет 50,0%, специфичность – 73,2%, а при одышке по шкале Borg $\geq 0,5$ баллов – 51,9% и 62,2%, соответственно.

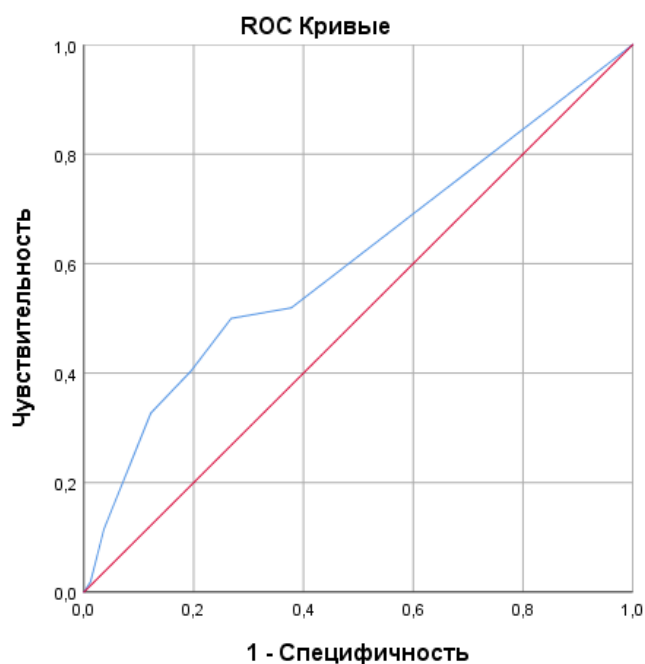


Рисунок 7 – ROC-кривая, описывающая взаимосвязь выраженности одышки по шкале Borg с вероятностью последующего назначения кислородотерапии

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что одышка в 1 балл по шкале Borg может являться важной разделяющей точкой в клинико-диагностической практике при COVID-19-ассоциированном поражении легких.

Помимо одышки, также были изучены взаимосвязи изменения вентиляционной функции легких и легочного газообмена, объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ с исходами новой коронавирусной инфекции, а также применения респираторной поддержки. Результаты данного анализа представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Логистический регрессионный анализ связи изменений вентиляционной функции легких, легочного газообмена, объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ и исходов заболевания, применения респираторной поддержки

Параметры	ОШ	95%ДИ	р
	ФЖЕЛ (% долж.)		
Летальный исход	1,021	0,982–1,062	0,286
Перевод в ОРИТ	0,982	0,953–1,013	0,247
О2-терапия	0,976	0,960–0,993	0,007
НИВЛ	0,969	0,945–0,993	0,012
ИВЛ	1,024	0,981–1,069	0,283
	P(A-a)O ₂ (мм рт. ст.)		
Летальный исход	1,022	0,962–1,086	0,480
Перевод в ОРИТ	1,064	1,013–1,119	0,014
О2-терапия	1,240	1,154–1,333	<0,001
НИВЛ	1,048	1,008–1,089	0,017
ИВЛ	1,031	0,966–1,100	0,362
	МСКТ (ст.)		
Летальный исход	3,758	1,097–12,877	0,035
Перевод в ОРИТ	1,985	0,783–5,036	0,149
О2-терапия	2,428	1,387–4,251	0,002
НИВЛ	2,184	1,060–4,503	0,034
ИВЛ	2,944	0,805–10,763	0,103

Таким образом, вероятность в последующем назначении кислородотерапии и перевода больного на НИВЛ повышается при снижении ФЖЕЛ, увеличении P(A-a)O₂ и объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ. Вероятность перевода больного в ОРИТ ассоциирована с нарастанием P(A-a)O₂, а вероятность летального исхода – с увеличением объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ.

3.1.3. Клинически значимый уровень одышки по шкале Borg

Поскольку одышка является субъективным ощущением, то не исключено, что лица без структурно-функциональных изменений сердца и легких могут предъявлять жалобы на одышку. Для того, чтобы оценить клинически значимый уровень одышки по шкале Borg была обследована группа контроля (26 человек, из них 17 (65,4%) женщин и 9 (34,6%) мужчин), которые не страдали острыми и хроническими в стадии декомпенсации ССЗ, психоневрологическими нарушениями, не имели болезней легких. Среди хронических ССЗ 11 (42,3%) обследованных лиц отметили контролируемую артериальную гипертензию легкого течения, 2 (7,7%) – компенсированный СД. По данным рентгенографии органов грудной полости ежегодного медицинского осмотра клинически значимых структурных изменений легких и сердца не выявлено. Структурно-функциональный статус сердца по данным эхокардиографии и функциональная характеристика легких лиц группы контроля представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Клиническая и структурно-функциональная характеристика лиц контрольной группы

Показатель	Значения
Пол (М), n (%)	9 (34,6)
Возраст, лет	60,0 (49,8–61,3)
Гемоглобин, г/л	138,5 (121,8–149,3)
ФВ ЛЖ, %	57,0 (55,0–59,0)
КДО ЛЖ, мл	102,0 (90,1–115,2)
Слп, см ²	16,3 (14,1–17,8)
Е/е'мк	6,0 (4,9–7,6)
Спп, см ²	13,9 (12,4–16,3)
ПЖ базальный сегмент, мм	33,2 (30,1–35,4)
СДЛА, мм рт. ст.	20,0 (18,0–24,3)
TAPSE, мм	21,2 (20,1–22,3)
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт. ст.	1,09 (0,86–1,15)
ФЖЕЛ, % долж.	98,8 (82,0–116,5)
ОФВ ₁ , % долж.	99,1 (76,7–114,9)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,77 (0,75–0,84)
ОЕЛ, % долж.	88,5 (82,0–99,0)
DLco, % долж.	86,9 (82,5–92,9)
DLco/VA, % долж.	91,1 (86,0–93,9)

Продолжение Таблицы 7

Показатель	Значения
Borg, балл	0 (0–1)
Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; ЛП – левое предсердие; Слп – площадь левого предсердия; E/e'мк – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к максимальной скорости диастолического движения латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего расслабления ЛЖ; ПП – правое предсердие; Спп – площадь правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; DLco – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; VA – альвеолярный объем	

Возраст лиц, включенных в контрольную группу, статистически значимо не отличался от пациентов основной группы ($p=0,078$).

Как видно из Таблицы 7, полости сердца не дилатированы, СДЛА не повышено. Систолическая функция ЛЖ и ПЖ не нарушена. Показатель E/e'мк, который косвенно отражает давление заклинивания легочной артерии, не увеличен. Показатели вентиляционной и газотранспортной функции легких не изменены.

Важно отметить, что у лиц контрольной группы при отсутствии структурно-функциональных изменений со стороны легких и сердца, психоневрологических нарушений, при нормальном уровне гемоглобина крови выраженность одышки по шкале Borg составила 0 (0–1).

Учитывая эти данные и выше представленные результаты (Раздел 3.1.2.), целесообразно считать, что клинически значимым уровнем одышки при ее оценке по шкале Borg следует считать значение выше 1 балла.

Пороговое значение выраженности одышки по шкале Borg в 1 балл было использовано у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких для того, чтобы оценить, имеется ли ассоциация выраженности одышки более 1 балла по шкале Borg с функциональными и структурными изменениям легких.

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких в зависимости от наличия клинически значимой одышки по шкале Borg представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с одышкой и без клинически значимой одышки

Параметры	Borg ≤ 1 (n=86)	Borg > 1 (n=48)	p
Пол (М), n (%)	53 (61,6)	28 (58,3)	0,717
Возраст, лет	65,0 (50,0–70,3)	58,0 (45,3–65,0)	0,058
Болезни сердца, n (%)	46 (53,5)	19 (39,6)	0,150
Болезни легких, n (%)	11 (12,8)	3 (6,3)	0,262
Ожирение, n (%)	28 (32,6)	22 (45,8)	0,140
СД, n (%)	12 (14,0)	5 (10,4)	0,603
ИМТ, кг/м ²	28,1 (25,6–31,5)	29,6 (25,3–32,2)	0,280
ЧДД, /мин	16,0 (14,0–20,0)	20,0 (17,3–24,0)	<0,001
ЧСС, /мин	76,5 (68,8–86,3)	73,5 (65,3–86,0)	0,362
МСКТ, n (%): • МСКТ-1 • МСКТ-2 • МСКТ-3 • МСКТ-4	32 (37,2) 43 (50,0) 11 (12,8) 0	6 (12,5) 30 (62,5) 11 (22,9) 1 (2,1)	0,006
РаО ₂ , мм рт. ст.	75,1 (60,0–83,0)	70,0 (60,2–79,0)	0,090
РаСО ₂ , мм рт. ст.	36,1 (34,0–40,0)	35,1 (32,0–38,1)	0,023
pH	7,43 (7,41–7,46)	7,43 (7,40–7,47)	0,672
PetCO ₂ , мм рт. ст.	31,4 (29,6–34,4)	30,1 (27,5–32,0)	0,001
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	29,5 (20,7–38,5)	35,4 (27,0–45,3)	0,008
альвV _D /V _T , %	13,6 (11,9–15,0)	14,2 (12,8–17,3)	0,005
ФЖЕЛ, % долж.	90,5 (75,8–103,5)	65,5 (55,0–87,7)	<0,001
ОФВ ₁ , % долж.	84,5 (72,5–100,0)	65,0 (54,0–82,8)	<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,77 (0,72–0,81)	0,77 (0,72–0,82)	0,910
Д-димер, мг/л	0,52 (0,36–1,05)	0,85 (0,41–1,43)	0,070
СРБ, мг/л	54,7 (18,3–97,8)	86,3 (45,7–120,8)	0,003
О ₂ -терапия, n (%)	26 (30,2)	26 (54,2)	0,009
Перевод в ОРИТ, n (%)	8 (9,3)	2 (4,2)	0,331
НИВЛ, n (%)	11 (12,8)	8 (16,7)	0,608
ИВЛ, n (%)	5 (5,8)	0	0,160
Летальный исход, n (%)	5 (5,8)	1 (2,1)	0,420
ЛГ, n (%)	15 (17,4)	9 (18,8)	1,000
Длительность госпитализации, дни	10,0 (8,0–13,0)	13,0 (11,0–18,0)	< 0,001

Представленные результаты демонстрируют, что больные с одышкой статистически значимо отличаются от больных без клинически значимой одышки по ЧДД, РаСО₂, PetCO₂, альвV_D/V_T, P(A-a)O₂. Кроме того, при наличии одышки отмечаются статистически значимо более высокие значения концентрации СРБ в крови, больший объем поражения паренхимы легких по данным МСКТ и меньшая ФЖЕЛ (% долж.) и, как следствие, более низкие значения ОФВ₁, при этом не выявлены статистически значимые отличия ОФВ₁/ФЖЕЛ. Помимо этого,

у больных с одышкой регистрировалось статистически значимо более частое назначение кислородотерапии.

Больные без клинически значимой одышки имели статистически значимо меньшую продолжительность госпитализации.

Следует отметить, что клинически значимая одышка ассоциирована со снижением $P_{et}CO_2$ (ОШ=0,809 (95%ДИ: 0,716–0,914), $p=0,001$) и P_aCO_2 (ОШ=0,895 (95%ДИ: 0,822–0,976), $p=0,012$).

Для определения независимых факторов риска развития клинически значимой одышки проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ (Таблица 9). Была рассмотрена модель, в которую включены следующие параметры: возраст, наличие сопутствующих заболеваний (хронические заболевания сердца и сосудов, легких, СД, ожирение) и ЛГ, концентрация СРБ и Д-димера, P_aO_2 , $P(A-a)O_2$, ФЖЕЛ (% долж.), данные МСКТ.

Таблица 9 – Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для оценки факторов риска развития клинически значимой одышки

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,984	0,960–1,008	0,181	1,017	0,977–1,058	0,419
Болезни сердца и сосудов, Да	0,570	0,278–1,167	0,124	0,202	0,060–0,686	0,010
Болезни легких, Да	0,455	0,120–1,717	0,245	0,296	0,056–1,573	0,153
СД, Да	0,717	0,237–2,173	0,557	0,638	0,126–3,222	0,586
Ожирение, Да	1,753	0,849–3,619	0,129	1,458	0,540–3,936	0,456
ЛГ, Да	1,092	0,438–2,725	0,850	2,510	0,746–8,443	0,137
СРБ, мг/л	1,005	1,000–1,011	0,058	1,002	0,995–1,009	0,535
Д-димер, мг/л	1,546	0,923–2,589	0,098	1,081	0,583–2,006	0,805
P_aO_2 , мм рт. ст.	0,976	0,949–1,005	0,105	1,081	0,995–1,174	0,067
$P(A-a)O_2$, мм рт. ст.	1,042	1,011–1,074	0,008	1,106	1,020–1,200	0,015
ФЖЕЛ, % долж.	0,960	0,942–0,980	<0,001	0,969	0,944–0,996	0,022
МСКТ, ст.	2,411	1,370–4,245	0,002	1,874	0,838–4,192	0,126

Результаты логистического регрессионного анализа демонстрируют, что независимыми факторами риска развития клинически значимой одышки при COVID-19-ассоциированном поражении легких являлись уменьшение ФЖЕЛ (% долж.) и увеличение $P(A-a)O_2$. Кроме того, показано, что при наличии

хронических сопутствующих болезней сердца и сосудов в стадии компенсации больные реже предъявляли жалобы на клинически значимую одышку.

Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что наличие клинически значимой одышки увеличивает вероятность последующего назначения кислородотерапии в 2,7 раза ($ОШ=2,727$ (95%ДИ: 1,319–5,664), $p=0,007$). Однако не выявлена ассоциация наличия одышки с переводом в ОРИТ ($p=0,291$), проведением НИВЛ ($p=0,538$), ИВЛ ($p=0,997$), с летальностью ($p=0,338$).

На момент выписки из стационара между больными без клинически значимой одышки и с одышкой не выявлено статистически значимых отличий в основных клинических, инструментальных и лабораторных показателях. Исключением стали выраженность одышки по шкале Borg (0 (0–0) баллов против 0 (0–1) баллов ($p=0,005$), соответственно) и ЧДД (16,0 (13,0–17,3) дыхательных движений в минуту против 18,0 (13,0–21,0) дыхательных движений в минуту ($p=0,009$), соответственно).

3.2. Взаимоотношение артериальной гипоксемии и одышки

На данном этапе исследования больные были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипоксемии и наличия или отсутствия клинически значимой одышки.

Распределение больных основной группы в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипоксемии и одышки представлено следующим образом (Рисунок 8):

- больные с артериальной гипоксемией и одышкой – 20 (14,9%) больных;
- больные с артериальной гипоксемией и без клинически значимой одышки – 27 (20,1%) больных (данный паттерн далее именуется как «немая» гипоксемия);
- больные без артериальной гипоксемии, но с одышкой – 28 (20,9%) больных;
- больные без артериальной гипоксемии и без одышки – 59 (44,1%) больных.



Рисунок 8 – Распределение больных в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипоксемии и одышки

Распределение различных паттернов нарушения вентиляционной функции легких по данным спирометрии в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипоксемии и одышки представлено в Таблице 10.

Для всех вариантов взаимоотношения наличия/отсутствия артериальной гипоксемии и одышки преобладающим нарушением вентиляционной функции легких является снижение ФЖЕЛ < 80% долж.

Таблица 10 – Распределение паттернов нарушения вентиляционной функции легких по данным спирометрии в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипоксемии и одышки

	Обструктивный паттерн	Рестриктивный паттерн	Обструктивно-рестриктивный паттерн	Нет нарушений
Гипоксемия с одышкой (n=20)	2 (10,0%)	11 (55,0%)	2 (10,0%)	5 (25,0%)
Гипоксемия без одышки (n=27)	5 (18,5%)	9 (33,3%)	1 (3,7%)	12 (44,5%)
Одышка без гипоксемии (n=28)	4 (14,3%)	13 (46,4%)	2 (7,1%)	9 (32,2%)
Нет гипоксемии и нет одышки (n=59)	11 (18,6%)	12 (20,3%)	6 (10,2%)	30 (50,9%)

3.2.1. Одышка у больных без артериальной гипоксемии

У 87 (64,9% от общей когорты) больных PaO_2 было > 60 мм рт. ст., из них 59 (67,8%) больных жалобы на одышку не предъявляли либо одышка была охарактеризована как «очень слабая», у 28 (32,2%) больных выраженность одышки по шкале Borg была >1 балла.

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. в зависимости от наличия или отсутствия клинически значимой одышки представлена в Таблице 11 и на Рисунках 9–13.

Таблица 11 – Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов без артериальной гипоксемии

Параметры	Borg ≤ 1 (n=59)	Borg > 1 (n=28)	p
Пол (М), n (%)	36 (61,0)	16 (57,1)	0,816
Возраст, лет	65,0 (47,0–72,0)	57,5 (45,5–66,8)	0,249
Болезни сердца, n (%)	28 (47,5)	11 (39,3)	0,499
Болезни легких, n (%)	7 (11,9)	3 (10,7)	1,000
Ожирение, n (%)	17 (28,8)	13 (46,4)	0,147
СД, n (%)	8 (13,6)	3 (10,7)	0,751
ИМТ, кг/м ²	27,5 (24,7–30,7)	29,6 (26,2–32,0)	0,071
ЧДД, /мин	16,0 (14,0–20,0)	20,0 (17,0–24,0)	$<0,001$
ЧСС, /мин	76,0 (70,0–85,0)	72,0 (66,3–86,8)	0,558
МСКТ, n (%): • МСКТ-1 • МСКТ-2 • МСКТ-3	27 (45,8) 26 (44,1) 6 (10,1)	4 (14,3) 16 (57,1) 8 (28,6)	0,007
PaO_2 , мм рт. ст.	81,0 (75,0–86,0)	78,0 (71,3–82,5)	0,202
$PaCO_2$, мм рт. ст.	36,0 (33,5–38,0)	34,7 (32,0–37,7)	0,145
pH	7,42 (7,40–7,45)	7,43 (7,40–7,46)	0,829
$PetCO_2$, мм рт. ст.	31,0 (29,5–32,9)	30,1 (27,2–31,8)	0,060
$P(A-a)O_2$, мм рт. ст.	23,5 (17,5–30,6)	27,7 (24,0–34,1)	0,052
альв V_D/V_T , %	13,4 (11,9–15,0)	14,0 (12,8–15,5)	0,126
ФЖЕЛ, % долж.	91,0 (76,0–106,0)	70,0 (55,0–87,8)	$<0,001$
ОФВ ₁ , % долж.	87,0 (71,0–101,0)	65,0 (54,3–83,0)	$<0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,77 (0,71–0,81)	0,77 (0,72–0,81)	0,868
Д-димер, мг/л	0,52 (0,34–0,89)	0,91 (0,46–1,46)	0,023
СРБ, мг/л	41,6 (17,0–105,5)	99,5 (62,9–122,3)	0,002
O ₂ -терапия, n (%)	4 (6,8)	8 (28,6)	0,009
Перевод в ОРИТ, n (%)	3 (5,1)	0	0,548
НИВЛ, n (%)	4 (6,8)	4 (14,3)	0,264

Продолжение Таблицы 11

Параметры	Borg ≤ 1 (n=59)	Borg > 1 (n=28)	p
НИВЛ, n (%)	4 (6,8)	4 (14,3)	0,264
ИВЛ, n (%)	2 (3,4)	0	0,980
Летальный исход, n (%)	2 (3,4)	1 (3,6)	1,000
ЛГ, n (%)	10 (16,9)	5 (17,9)	1,000
Длительность госпитализации, дни	9,0 (8,0–12,3)	12,0 (10,0–17,3)	0,002

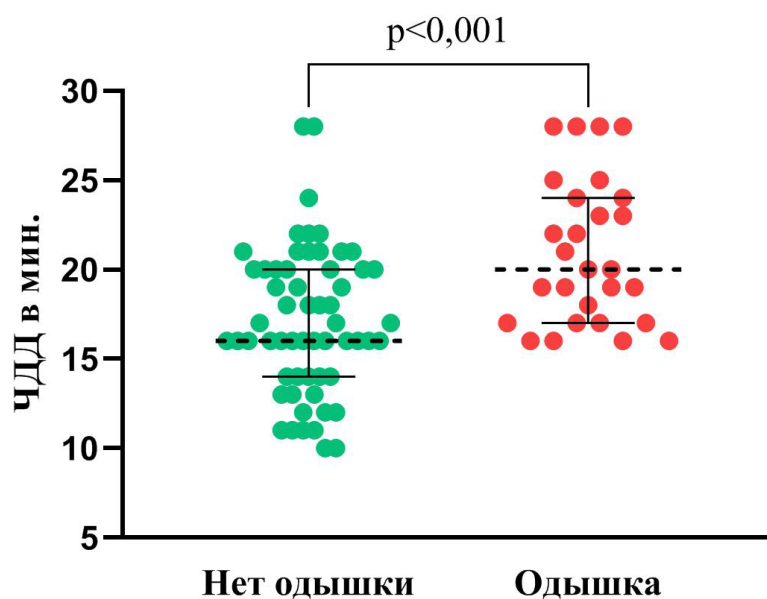


Рисунок 9 – Статистически значимые различия ЧДД у больных с одышкой и без клинически значимой одышки при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст.

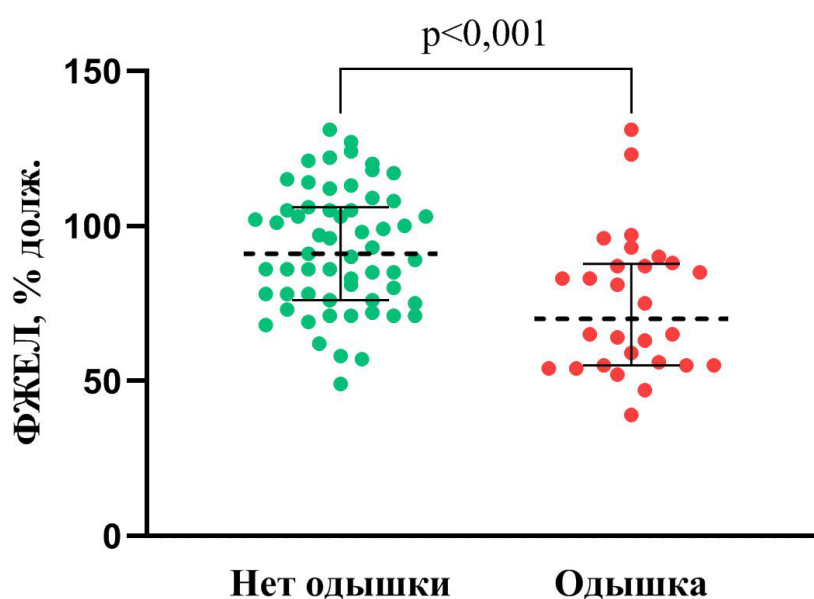


Рисунок 10 – Статистически значимые различия ФЖЕЛ (% долж.) у больных с одышкой и без клинически значимой одышки при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст.

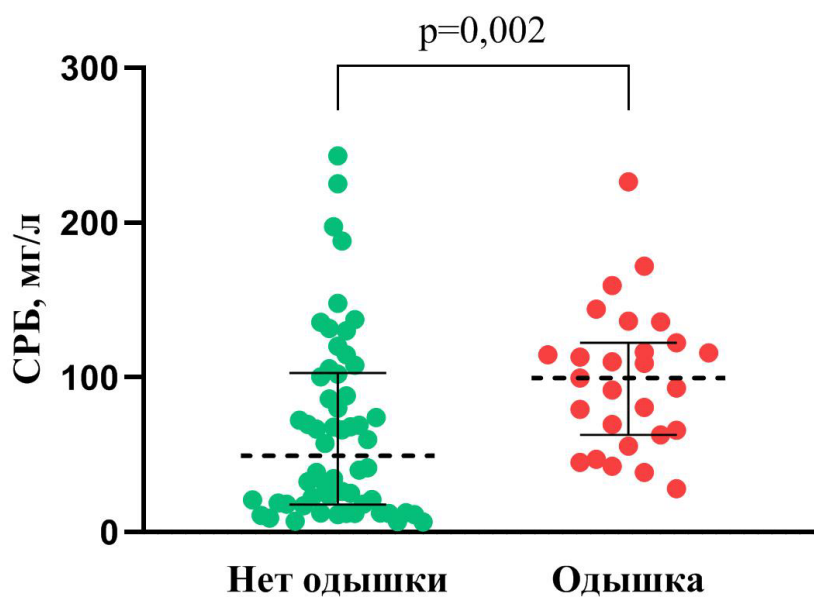


Рисунок 11 – Статистически значимые различия концентрации СРБ в крови больных с одышкой и без клинически значимой одышки при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст.

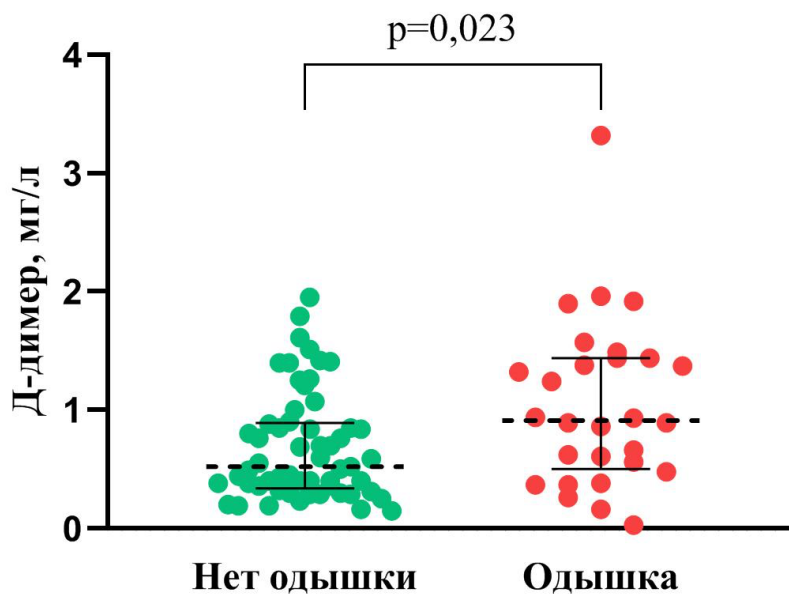


Рисунок 12 – Статистически значимые различия концентрации Д-димера в крови больных с одышкой и без клинически значимой одышки при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст.

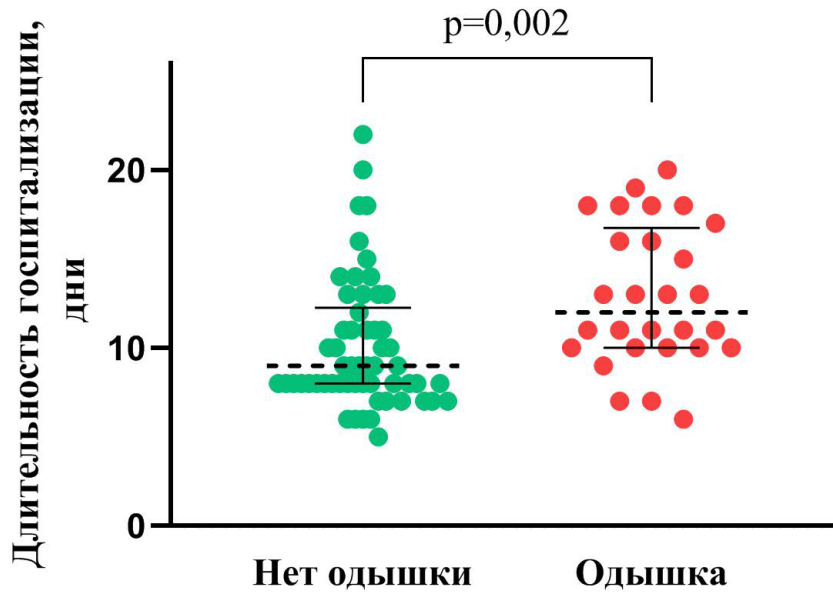


Рисунок 13 – Статистически значимые различия длительности госпитализации больных с одышкой и без клинически значимой одышки при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст.

Представленные результаты демонстрируют, что у больных без артериальной гипоксемии ощущение одышки сопровождается увеличением ЧДД. К тому же у больных с одышкой определяются меньшие значения PetCO_2 (30,1 (27,2–31,8) мм рт. ст. против 31,0 (29,5–32,9) мм рт. ст., соответственно ($p=0,060$)).

Кроме того, у пациентов с $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. при наличии одышки определялись статистически значимо более высокие концентрации СРБ и Д-димера в крови, большие объемы поражения паренхимы легких по данным МСКТ и, соответственно, более выраженные изменения вентиляционной функции легких. Так, у больных с одышкой отмечались статистически значимо более низкие значения ФЖЕЛ (% долж.) и, как следствие, более низкие значения ОФВ_1 , при этом не выявлены статистически значимые отличия $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$. У больных с одышкой рестриктивный паттерн нарушения вентиляционной функции легких выявлен у 13 (46,4%) больных и обструктивно-рестриктивный паттерн у 2 (7,1%) больных, в то время, как у больных без одышки рестриктивный паттерн нарушения вентиляционной функции легких – у 12 (20,3%) больных (то есть вдвое реже), а обструктивно-рестриктивный паттерн – у 6 (10,2%) больных. Параметры

спирометрии не были изменены у 9 (32,2%) больных с одышкой и у 30 (50,9%) больных без клинически значимой одышки (Таблица 10).

Помимо этого, у больных с одышкой отмечается тенденция к еще большему увеличению $P(A-a)O_2$ (27,7 (24,0–34,1) мм рт. ст. против 23,5 (17,5–30,6) мм рт. ст., соответственно ($p=0,052$)).

Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между выраженностью одышки и ЧДД ($r = 0,371$; $p < 0,001$), концентрацией СРБ ($r = 0,382$; $p < 0,001$) и Д-димера ($r = 0,327$; $p = 0,003$), ФЖЕЛ (% долж.) ($r = -0,348$; $p=0,001$), объемом поражения паренхимы легких по данным МСКТ ($r = 0,339$; $p=0,001$), $PetCO_2$ ($r = -0,251$; $p = 0,021$), $P(A-a)O_2$ ($r = 0,240$; $p = 0,027$), длительностью госпитализации ($r = 0,364$; $p = 0,001$).

Однофакторный логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что наличие клинически значимой одышки при $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. ассоциировано с увеличением ЧДД (ОШ=1,254 (95%ДИ: 1,104–1,425), $p=0,001$), концентрации СРБ (ОШ=1,008 (95%ДИ: 1,000–1,015), $p=0,048$) и Д-димера (ОШ=3,061 (95%ДИ: 1,275–7,354), $p=0,012$), с уменьшением ФЖЕЛ (% долж.) (ОШ=0,957 (95%ДИ: 0,933–0,982), $p=0,001$), с увеличением объема поражения паренхимы легких по данным МСКТ (ОШ=3,028 (95%ДИ: 1,462–6,274), $p=0,003$), со снижением $PetCO_2$ (ОШ=0,845 (95%ДИ: 0,719–0,994), $p=0,042$), с увеличением $P(A-a)O_2$ (ОШ=1,066 (95%ДИ: 1,003–1,134), $p=0,041$) и с увеличением продолжительности госпитализации (ОШ=1,110 (95%ДИ: 1,001–1,231), $p=0,047$).

Для определения независимых факторов развития клинически значимой одышки у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. была рассмотрена многофакторная модель, в которую включены следующие параметры: возраст, наличие сопутствующих заболеваний (хронические заболевания сердца и сосудов, легких, СД, ожирение) и ЛГ, концентрация СРБ и Д-димера, PaO_2 , $P(A-a)O_2$, ФЖЕЛ (% долж.), данные МСКТ. Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для оценки факторов риска развития клинически значимой одышки по шкале Borg у больных с $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст.

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,988	0,960–1,017	0,402	1,019	0,969–1,070	0,469
Болезни сердца и сосудов, Да	0,716	0,287–1,788	0,475	0,257	0,053–1,253	0,093
Болезни легких, Да	0,891	0,212–3,741	0,875	0,451	0,055–3,698	0,458
СД, Да	0,765	0,187–3,135	0,710	0,363	0,033–4,034	0,409
Ожирение, Да	2,141	0,843–5,439	0,109	1,312	0,343–5,026	0,692
СРБ, мг/л	1,008	1,000–1,015	0,048	1,003	0,994–1,012	0,527
Д-димер, мг/л	3,061	1,275–7,354	0,012	1,281	0,385–4,262	0,686
PaO_2 , мм рт. ст.	0,962	0,904–1,023	0,215	1,075	0,924–1,251	0,347
P(A-a)O_2 , мм рт. ст.	1,066	1,003–1,134	0,041	1,121	0,967–1,300	0,130
ФЖЕЛ, % долж.	0,957	0,933–0,982	0,001	0,962	0,925–0,999	0,046
МСКТ, ст.	3,028	1,462–6,274	0,003	1,804	0,598–5,441	0,295

Результаты анализа демонстрируют, что независимым фактором риска развития клинически значимой одышки у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. являлось уменьшение ФЖЕЛ (% долж.), в то время как концентрации СРБ и Д-димера в крови таковыми не являлись.

Несмотря на то, что при поступлении в стационар у данных больных PaO_2 было более 60 мм рт. ст., при наличии одышки пациенты чаще впоследствии нуждались в назначении кислородотерапии ($p < 0,009$). Кроме того, длительность госпитализации у данной категории больных была достоверно больше по сравнению с больными без клинически значимой одышки ($p < 0,002$) (Таблица 11, Рисунок 13).

Логистический регрессионный анализ показал, что у больных с $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. увеличение выраженности одышки на 1 балл по шкале Borg повышает вероятность последующего назначения кислородотерапии в 1,6 раза (ОШ=1,621 (95%ДИ: 1,172–2,242), $p=0,003$), а наличие клинически значимой одышки (Borg >1 балла) - в 5,5 раза (ОШ=5,500 (95%ДИ: 1,492–20,278), $p=0,010$).

У данной категории больных не выявлено статистически значимой ассоциации наличия клинически значимой одышки с переводом в ОРИТ ($p=0,998$), проведением НИВЛ ($p=0,268$), ИВЛ ($p=0,998$), с летальностью ($p=0,965$).

У больных без клинически значимой одышки и с одышкой (в начале госпитализации) на момент выписки из стационара выявлено статистически значимое отличие выраженности одышки по шкале Borg (0 (0–0) баллов против 0 (0–2) баллов ($p = 0,012$), соответственно), ЧДД (16,0 (12,5–17,0) дыхательных движений в минуту против 18,0 (17,0–21,0) дыхательных движений в минуту ($p = 0,018$), соответственно) и ФЖЕЛ (97,0 (80,5–115,0)% долж. против 76,0 (60,0–88,0)% долж. ($p = 0,033$), соответственно) (Рисунки 14 и 15).

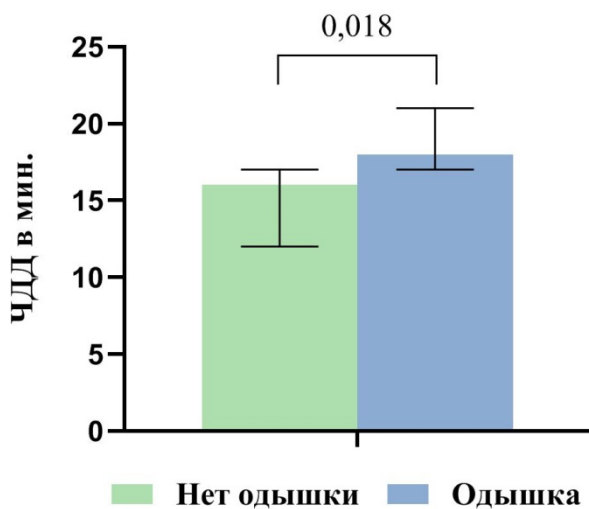


Рисунок 14 – Статистически значимые различия ЧДД у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. при выписке из стационара

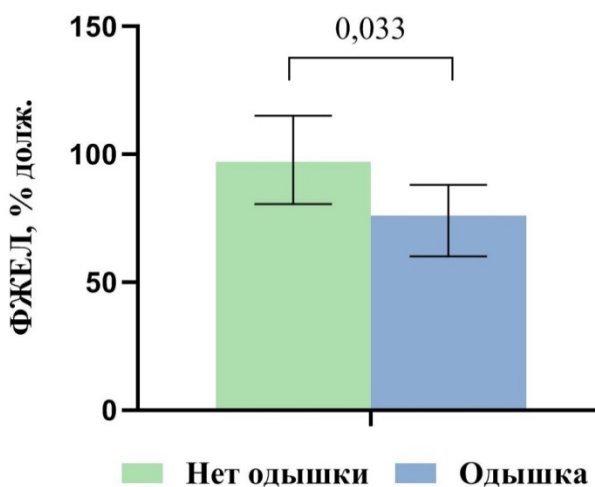


Рисунок 15 – Статистически значимые различия ФЖЕЛ (% долж.) у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. при выписке из стационара

Следует отметить, что у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и клинически значимой одышкой в начале госпитализации, несмотря на то, что к моменту выписки из стационара определялось статистически значимое уменьшение концентрации СРБ с 99,5 (62,9–122,3) мг/л до 3,0 (0,9–4,8) мг/л ($p=0,016$) и Д-димера с 0,91 (0,46–1,46) мг/л до 0,39 (0,30–0,41) мг/л ($p = 0,047$), тем не менее не выявлено статистически значимого прироста ФЖЕЛ (в начале госпитализации – 70,0 (55,0–87,8)% долж; при выписке из стационара – 76,0 (60,0–88,0) % долж. ($p = 0,453$)) (Рисунок 16), а длительность госпитализации была сопоставима с таковой у больных с артериальной гипоксемией и одышкой (12,0 (10,0–17,3) дней против 15,0 (12,0–19,0) дней ($p = 0,078$)).

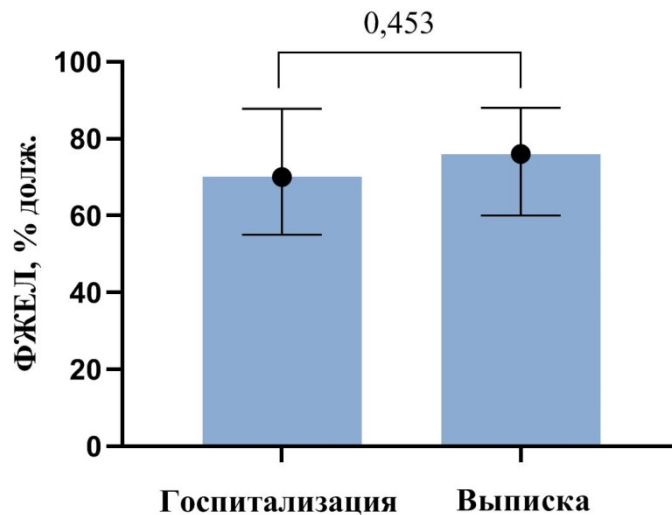


Рисунок 16 – Динамика ФЖЕЛ (% долж.) у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и клинически значимой одышкой

3.2.2. Одышка у больных с артериальной гипоксемией

У 47 (35,1% от общей когорты) больных PaO_2 было ≤ 60 мм рт. ст., из них 27 (57,4%) больных оценивали свою одышку по шкале Borg как ≤ 1 балла. У 20 (42,6%) больных выраженность одышка по шкале Borg была >1 балла.

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных параметров больных с артериальной гипоксемией

в зависимости от наличия или отсутствия клинически значимой одышки представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с артериальной гипоксемией

Параметры	Borg ≤ 1 (n=27)	Borg > 1 (n=20)	p
Пол (М), n (%)	18 (66,7)	11 (55,0)	0,546
Возраст, лет	65,0 (58,0–67,3)	59,0 (45,3–65,0)	0,079
Болезни сердца, n (%)	17 (63,0)	9 (45,0)	0,250
Болезни легких, n (%)	4 (14,8)	0	0,126
Ожирение, n (%)	12 (44,4)	8 (40,0)	0,776
СД, n (%)	4 (14,8)	2 (10,0)	1,000
ИМТ, кг/м ²	29,4 (27,4–32,7)	28,7 (24,3–33,0)	0,373
ЧДД, /мин	16,5 (15,8–20,5)	20,5 (20,0–24,0)	0,027
ЧСС, /мин	77,0 (66,0–90,0)	76,0 (65,0–80,0)	0,335
МСКТ, n (%): • МСКТ-1 • МСКТ-2 • МСКТ-3 • МСКТ-4	5 (18,5) 17 (63,0) 5 (18,5) 0	2 (10,0) 14 (70,0) 3 (15,0) 1 (5,0)	0,665
РаО ₂ , мм рт. ст.	59,0 (57,0–60,0)	59,0 (56,0–60,0)	0,794
РаСО ₂ , мм рт. ст.	40,0 (35,0–43,0)	35,0 (31,5–39,9)	0,023
pH	7,44 (7,42–7,46)	7,43 (7,40–7,49)	0,839
PetCO ₂ , мм рт. ст.	34,4 (30,8–37,4)	30,1 (27,5–32,0)	0,001
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	43,7 (37,7–47,2)	46,7 (43,7–50,8)	0,032
альвV _D /V _T , %	13,9 (11,3–15,4)	17,8 (14,0–19,5)	0,015
ФЖЕЛ, % долж.	87,5 (71,3–93,5)	65,5 (52,5–87,5)	0,028
ОФВ ₁ , % долж.	79,5 (72,3–92,3)	65,0 (52,5–81,5)	0,016
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,79 (0,73–0,84)	0,77 (0,71–0,85)	0,657
Д-димер, мг/л	0,53 (0,37–1,33)	0,64 (0,36–1,34)	0,995
СРБ, мг/л	55,5 (22,1–90,1)	64,5 (36,2–149,3)	0,523
О ₂ -терапия, n (%)	22 (81,5)	18 (90,0)	0,682
Перевод в ОРИТ, n (%)	5 (18,5)	2 (10,0)	0,682
НИВЛ, n (%)	7 (25,9)	4 (20,0)	0,737
ИВЛ, n (%)	3 (11,1)	0	0,251
Летальный исход, n (%)	3 (11,1)	0	0,251
ЛГ, n (%)	5 (18,5)	4 (20,0)	1,000
Длительность госпитализации, дни	11,0 (10,0–14,3)	15,0 (12,0–19,0)	0,007

Представленные результаты демонстрируют, что отсутствие клинически значимой одышки у больных с артериальной гипоксемией («немая» гипоксемия) характеризуется статистически значимо меньшей ЧДД (Таблица 13, Рисунок 17). Кроме того, у больных с «немой» гипоксемией РаСО₂ и PetCO₂ статистически

значимо выше по сравнению с больными, у которых регистрировалась одышка на фоне гипоксемии (Рисунки 18, 19).

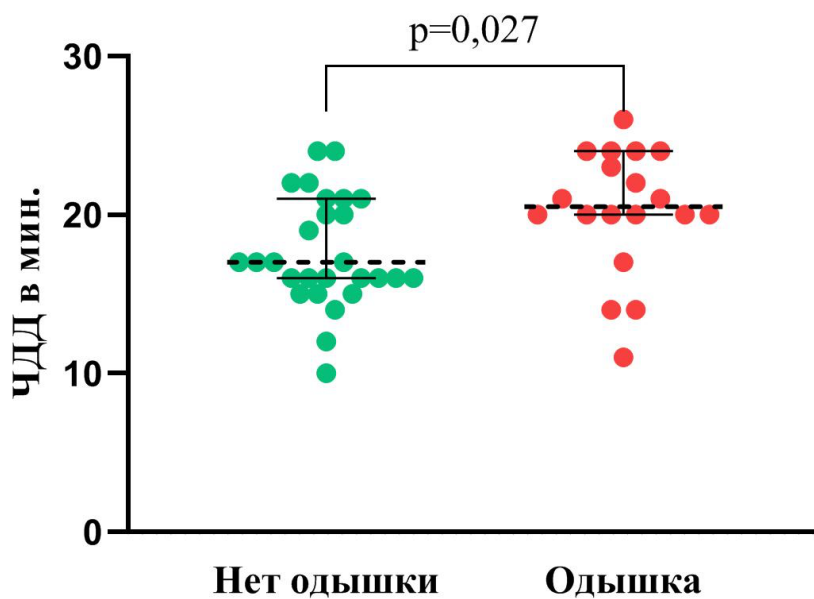


Рисунок 17 – Статистически значимые различия ЧДД у больных с артериальной гипоксемией

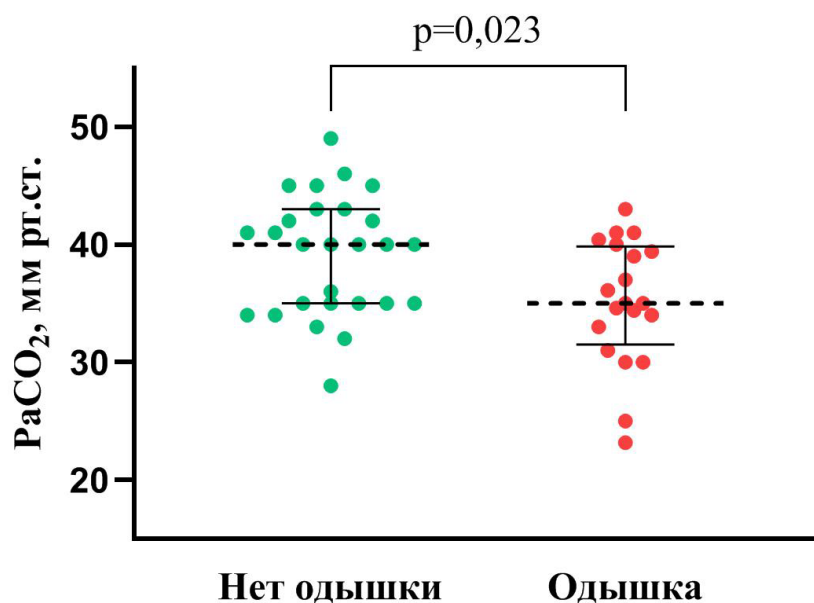


Рисунок 18 – Статистически значимые различия PaCO₂ у больных с артериальной гипоксемией

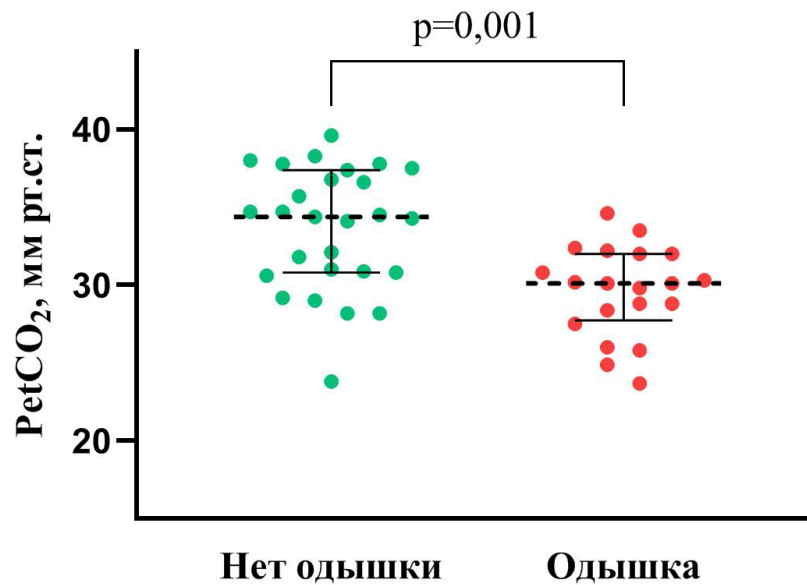


Рисунок 19 – Статистически значимые различия PetCO₂ у больных с артериальной гипоксемией

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между выраженностью одышки и ЧДД ($r = 0,297$; $p = 0,042$), PaCO₂ ($r = -0,316$; $p = 0,032$), PetCO₂ ($r = -0,461$; $p = 0,001$).

Кроме того, сравнительный анализ демонстрирует, что у больных с «немой» гипоксемией доля альвеолярного мертвого пространства статистически значимо ниже, так же как и P(A-a)O₂ (Таблица 13, Рисунки 20, 21), при этом корреляционный анализ выявил статистически значимую корреляционную связь выраженности одышки по шкале Borg с долей альвеолярного V_D/V_T ($r = 0,343$; $p = 0,023$) и P(A-a)O₂ ($r = 0,299$; $p = 0,043$).

Логистический регрессионный анализ демонстрирует, что у больных с артериальной гипоксемией феномен «немая» гипоксемия ассоциирован с PaCO₂ (ОШ=1,158 (95%ДИ: 1,019–1,315); $p = 0,025$) и PetCO₂ (ОШ=1,362 (95%ДИ: 1,107–1,677); $p = 0,004$). Не выявлено связи феномена «немой» гипоксемии с наличием сопутствующих заболеваний (хронические заболевания сердца и сосудов ($p = 0,073$), легких ($p = 0,999$), СД ($p = 0,627$), ожирение ($p = 0,770$)) и ЛГ ($p = 0,898$), концентрацией СРБ ($p = 0,574$) и Д-димера ($p = 0,883$).

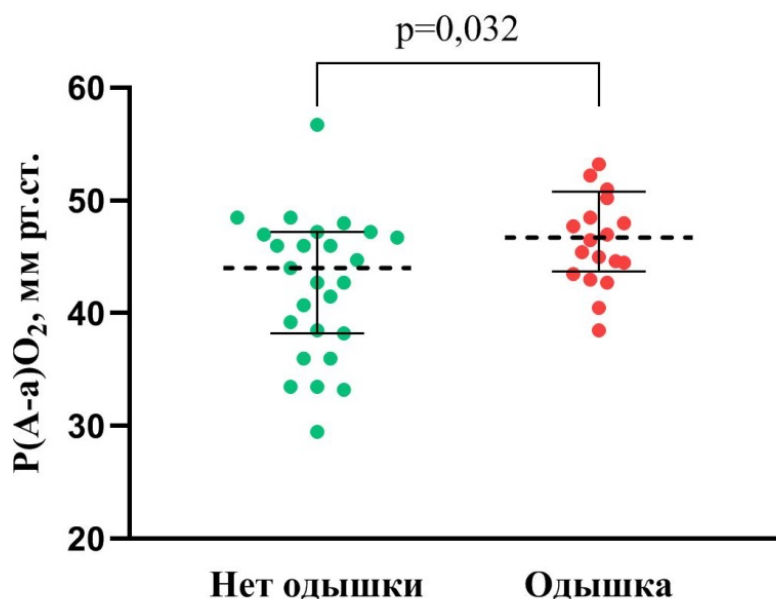


Рисунок 20 – Статистически значимые различия $P(A-a)O_2$ у больных с артериальной гипоксемией

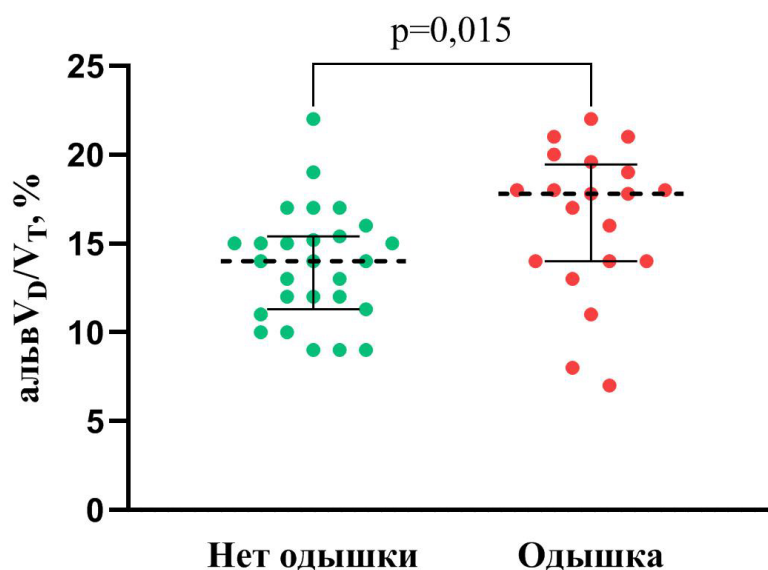


Рисунок 21 – Статистически значимые различия альв V_D/V_T у больных с артериальной гипоксемией

Важным является тот факт, что, с одной стороны, не выявлено статистически значимого различия по объему поражения легочной паренхимы по данным МСКТ, но, с другой стороны, у больных с артериальной гипоксемией и одышкой ФЖЕЛ (% долж.) и ОФВ₁ (% долж.) достоверно меньше (Рисунок 22), а отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ статистически значимо не отличается по сравнению с больными с феноменом «немой» гипоксемии.

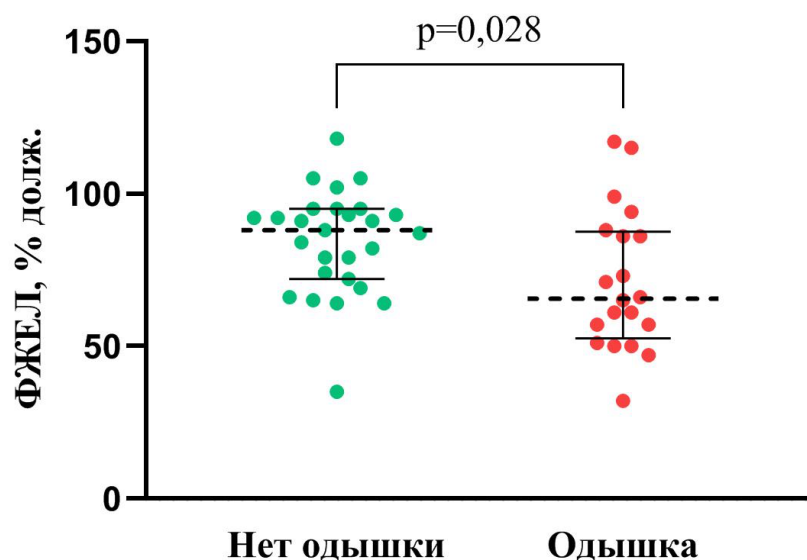


Рисунок 22 – Статистически значимые различия ФЖЕЛ (% от долж.) у пациентов с артериальной гипоксемией

Распределение различных паттернов нарушения вентиляционной функции легких по данным спирометрии у больных с артериальной гипоксемией с одышкой и без клинически значимой одышки представлено в Таблице 10 ($p = 0,074$).

Длительность госпитализации больных с одышкой при артериальной гипоксемии была достоверно больше по сравнению с больными с «немой» гипоксемией (Таблица 13, Рисунок 23).

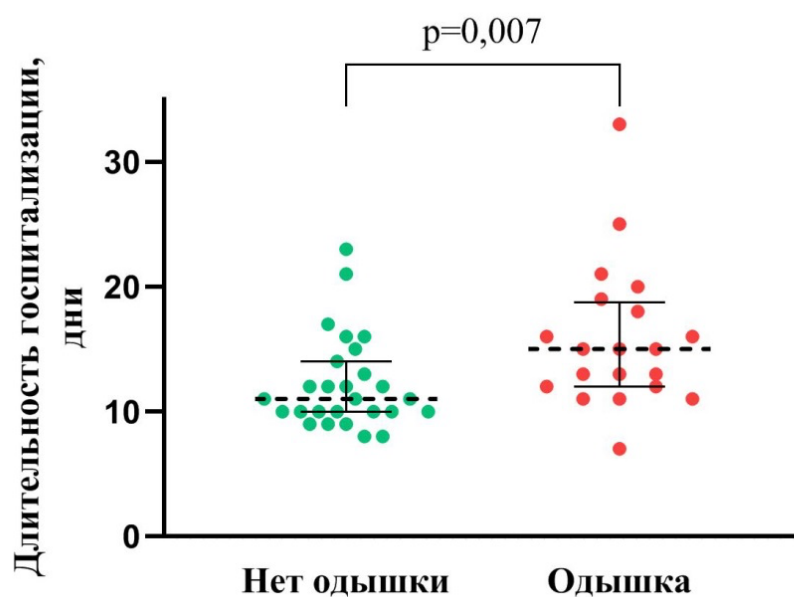


Рисунок 23 – Статистически значимые различия длительности госпитализации больных с артериальной гипоксемией

Обращает на себя внимание тот факт, что не выявлено статистически значимой ассоциации наличия или отсутствия одышки у больных с артериальной гипоксемией с назначением кислородотерапии ($p = 0,424$), с переводом в ОРИТ ($p = 0,424$), проведением НИВЛ ($p = 0,636$), ИВЛ ($p = 0,998$), с летальностью ($p = 0,998$). Таким образом, несмотря на менее выраженные функциональные изменения и отсутствие клинически значимой одышки, исходы у больных с «немой» гипоксемией достоверно не отличаются от исходов больных с одышкой и гипоксемией.

На момент выписки из стационара между исследуемыми подгруппами не выявлено статистически значимой разницы изучаемых клинических, инструментальных и лабораторных показателей, в том числе, и PaO_2 (у больных без клинически значимой одышки 67,0 (64,0–71,5) мм рт. ст. против 69,5 (61,3–74,0) мм рт. ст. у больных с одышкой ($p=0,558$)) (Рисунок 24).

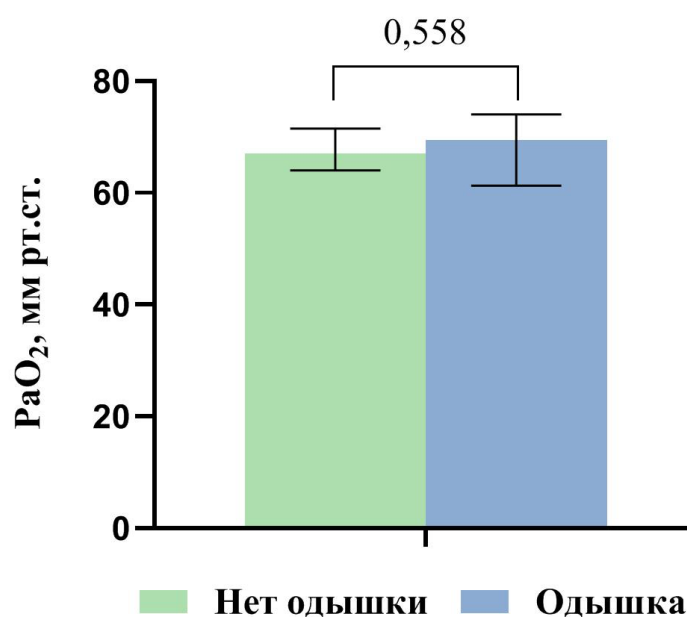


Рисунок 24 – Отсутствие статистически значимых различий PaO_2 у больных с артериальной гипоксемией при выписке из стационара

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

Учитывая клиническую значимость «немой» гипоксемии, возникает закономерный вопрос, насколько данный феномен является специфичной характеристикой именно вирусной пневмонии, или он может выявляться и при других интерстициальных изменениях легких, приводящих к артериальной гипоксемии?

На данном этапе в исследование включены 214 пациентов (111 (51,9%) мужчин и 103 (48,1%) женщины, медиана возраста составила 61,0 (49,0–68,0) год), из них 134 больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких (основная группа) и 80 больных ИЗЛ (группа сравнения)). Характеристика и сравнительный анализ групп представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика и сравнительный анализ пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и ИЗЛ

Параметры	COVID-19-ассоциированная пневмония (n=134)	ИЗЛ (n=80)	p
Пол (М), n (%)	81 (60,4)	30 (37,5)	0,002
Возраст, лет	62,0 (47,8–68,0)	60,0 (49,8–67,0)	0,380
ИМТ, кг/м ²	28,6 (25,6–32,1)	28,0 (23,0–32,2)	0,229
Сопутствующая патология, n (%):			
• Болезни сердца и сосудов	65 (48,5)	39 (48,8)	1,000
• Ожирение	50 (37,3)	31 (38,8)	0,881
• СД	16 (11,9)	10 (12,5)	0,998
Borg, балл	0 (0–3)	1 (0–2)	0,073
ЧДД, / мин	19 (16–21)	22 (20–23)	< 0,001
ЧСС, / мин	76 (67–86)	86 (80–95)	< 0,001
РаО ₂ , мм рт. ст.	74,0 (60,0–82,0)	69,9 (59,0–83,8)	0,631
РаСО ₂ , мм рт. ст.	36,0 (33,2–40,0)	38,0 (34,1–41,0)	0,010
pH	7,43 (7,40–7,46)	7,44 (7,42–7,45)	0,624
РаО ₂ ≤ 60 мм рт. ст., n (%)	47 (35,1)	29 (36,3)	0,871
ФЖЕЛ, % долж.	85,5 (66,0–99,0)	64,0 (52,0–79,0)	< 0,001
ОФВ ₁ , % долж.	80,0 (64,8–93,3)	71,0 (55,0–82,0)	0,002
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,77 (0,72–0,82)	0,85 (0,80–0,89)	< 0,001
ЛГ, n (%)	24 (17,9)	49 (61,3)	< 0,001

Из 80 больных ИЗЛ идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) был диагностирован у 22 (27,8%) больных, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) у 13 (16,5%) больных и гиперчувствительный пневмонит (ГП) у 45 (55,7%) больных.

Сравнительный анализ исследуемых групп не продемонстрировал статистически значимых отличий выраженности артериальной гипоксемии. $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. определялось практически в одинаковых пропорциях в обеих группах, а именно, у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких в 35,1% случаев, у больных ИЗЛ в 36,3% случаев ($p = 0,871$).

Следует отметить, что у больных основной группы $PaCO_2$ было статистически значимо ниже, так же как ЧДД и ЧСС.

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

Кроме того, между анализируемыми группами больных отмечались статистически значимые отличия показателей спирометрии. Так, у больных ИЗЛ по сравнению с основной группой определялось достоверное снижение ФЖЕЛ и ОФВ₁ и большие значения отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ (Таблица 14).

У больных с ИЗЛ статистически значимо чаще выявлялась ЛГ ($p < 0,001$). Логистический регрессионный анализ демонстрирует, что у больных с ИЗЛ ЛГ ассоциирована со снижением PaO_2 (ОШ=0,958 (95%ДИ: 0,921–0,996); $p = 0,033$), в то время как у больных основной группы подобной связи не обнаружено (ОШ=0,998 (95%ДИ: 0,964–1,034); $p = 0,932$).

В обеих исследуемых группах были выделены подгруппы больных с артериальной гипоксемией: в основной группе 47 (35,1%) больных, в группе сравнения 29 (36,2%) больных. Сравнительная характеристика больных

с артериальной гипоксемией при COVID-19-ассоциированном поражении легких и ИЗЛ представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика и сравнительный анализ пациентов с артериальной гипоксемией при COVID-19-ассоциированном поражении легких и ИЗЛ

Параметры	COVID-19- ассоциированная пневмония (n=47)	ИЗЛ (n=29)	p
Пол (М), n (%)	29 (61,7)	18 (62,1)	1,000
Возраст, лет	63,0 (52,0–67,0)	63,0 (56,3–66,0)	0,777
ИМТ, кг/м ²	29,4 (26,2–32,7)	30,0 (24,6–32,4)	0,559
Сопутствующая патология, n (%):			
• Болезни сердца и сосудов	26 (55,3)	20 (69,0)	0,306
• Ожирение	20 (42,6)	15 (51,7)	0,588
• СД	6 (12,8)	4 (13,8)	0,982
Borg, балл	0 (0–4)	1,5 (0–3)	0,098
ЧДД, / мин	20,0 (16,0–22,0)	22,0 (22,0–24,0)	< 0,001
ЧСС, / мин	76,0 (65,8–88,5)	85,0 (80,0–92,0)	0,020
РаО ₂ , мм рт. ст.	59,0 (57,0–60,0)	59,0 (53,8–60,0)	0,163
РаСО ₂ , мм рт. ст.	36,6 (34,0–41,0)	37,5 (32,8–42,5)	0,977
pH	7,44 (7,41–7,47)	7,43 (7,42–7,44)	0,172
«Немая» гипоксемия, n (%)	27 (57,4)	13 (44,8)	0,347
ФЖЕЛ, % долж.	80,5 (64,0–93,0)	61,0 (49,5–75,5)	0,023
ОФВ ₁ , % долж.	75,5 (63,0–92,0)	67,5 (56,0–80,5)	0,257
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,78 (0,73–0,84)	0,84 (0,80–0,88)	0,002
ЛГ, n (%)	9 (19,1)	21 (72,4)	< 0,001

При сравнении исследуемых групп больных с РаО₂ ≤ 60 мм рт. ст. определены статистически значимые отличия ЧДД, ЧСС, ФЖЕЛ (% долж.), ОФВ₁/ФЖЕЛ, частоте ЛГ.

У больных основной группы «немая» гипоксемия встречалась в 1,3 раза чаще, чем у больных с ИЗЛ, однако эти различия не были статистически значимыми (p=0,347).

При сравнении больных с «немой» гипоксемией и гипоксемией с одышкой были выявлены особенности, отличающие больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких от больных ИЗЛ. Так, в основной группе исследования продемонстрированы следующие статистически значимые отличия: РаСО₂ при «немой» гипоксемии 40,0 (35,0–43,0) мм рт. ст., при гипоксемии с одышкой –

35,0 (31,5–39,9) мм рт. ст. ($p = 0,023$); ЧДД при «немой» гипоксемии 16,5 (15,8–20,5) дыхательных движений в минуту, при гипоксемии с одышкой 20,5 (20,0–24,0) дыхательных движений в минуту ($p = 0,027$). У больных с ИЗЛ не определены статистически значимые отличия по этим показателям: $PaCO_2$ при «немой» гипоксемии – 39,0 (34,0–42,0) мм рт. ст., при гипоксемии с одышкой – 37,0 (32,0–44,0) мм рт. ст. ($p = 0,834$); ЧДД при «немой» гипоксемии 22,5 (22,0–24,3) дыхательных движений в минуту, при гипоксемии с одышкой – 22,0 (21,5–24,3) дыхательных движений в минуту ($p = 0,575$) (Рисунки 25, 26).

В то же время для ИМТ выявлена обратная закономерность: при COVID-19-ассоциированном поражении легких не определено статистически значимое отличие (при «немой» гипоксемии – 29,4 (27,4–32,7) кг/м², при гипоксемии с одышкой – 28,7 (24,3–33,0) кг/м² ($p = 0,373$)), в то время как для больных с ИЗЛ зарегистрированы статистически значимые отличия (при «немой» гипоксемии – 32,4 (31,1–36,7) кг/м², при гипоксемии с одышкой – 24,6 (21,8–28,8) кг/м² ($p = 0,003$)) (Рисунки 25, 26).

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

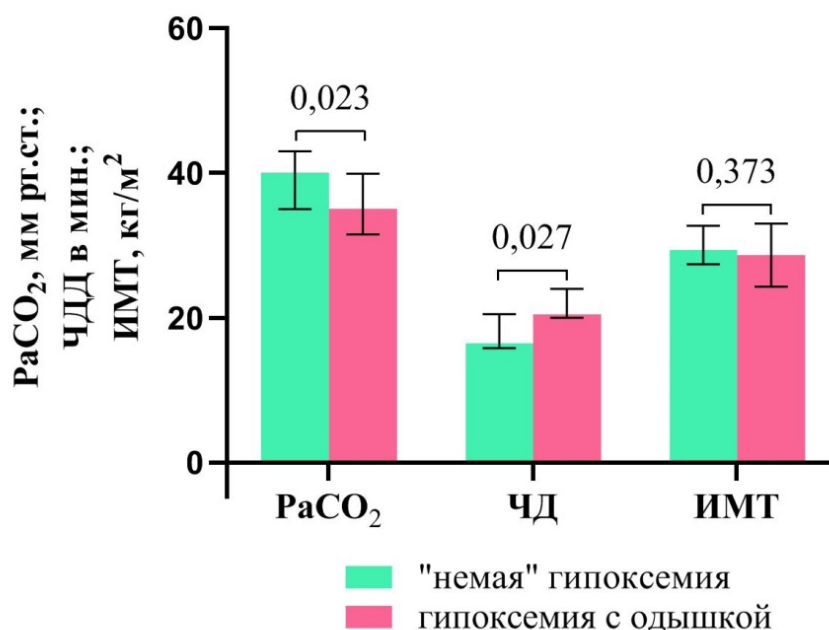


Рисунок 25 – Параметры PaCO₂, ЧДД и ИМТ у больных с «немой» гипоксемией и гипоксемией с одышкой при COVID-19-ассоциированном поражении легких

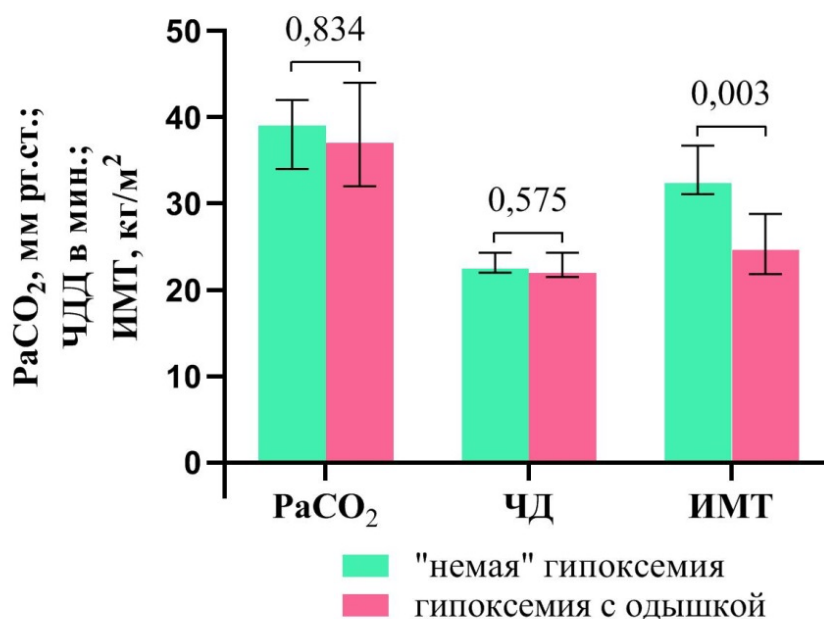


Рисунок 26 – Параметры PaCO₂, ЧДД и ИМТ у больных с «немой» гипоксемией и гипоксемией с одышкой при ИЗЛ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Серьезным проявлением новой коронавирусной инфекции является развитие пневмонии, которая во многом определяет исход COVID-19. Комплекс развивающихся морфофункциональных нарушений, происходящих в паренхиме легких, приводит к изменению газового состава артериальной крови, отражением чего может являться одышка. Однако формирование одышки – это сложный комплекс различных периферических и центральных механизмов. Поэтому не всегда артериальная гипоксемия и одышка отражают четкую причинно-следственную связь.

В литературе имеются сведения о разной частоте развития данного симптома у больных с поражением легких на фоне новой коронавирусной инфекции. В эпоху пандемии COVID-19 появились публикации, которые обсуждают так называемый вариант «немой» гипоксемии у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких [41, 78, 126, 129, 141]. В литературе можно встретить описание клинических случаев, демонстрирующих, что, несмотря на обширное повреждение легких и артериальную гипоксемию, часть пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 не предъявляли жалоб на субъективное ощущение дискомфорта при дыхании, определяемое как одышка [8, 16, 27].

Понимание данного феномена важно, поскольку позволяет уточнить индивидуальный характер патофизиологических изменений и принять правильное и своевременное клиническое решение, так как отсутствие одышки может привести к недооценке истинной тяжести заболевания [68, 152, 157, 163].

Несмотря на то, что оценка одышки является важным клиническим инструментом, на сегодняшний день недостаточно сведений об особенностях одышки у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких. Поэтому актуальным является изучение феномена одышки у больных с поражением легких на фоне новой коронавирусной инфекции [27, 103]. Полученные знания могут быть полезны и аппроксимированы на поражения легких и при других вирусных инфекциях.

В настоящем исследовании была оценена частота и выраженность одышки в начале госпитализации у больных с разным объемом поражения легочной ткани на фоне новой коронавирусной инфекции.

Методы оценки одышки хорошо известны. Поскольку клиническая картина во время острой фазы COVID-19 динамична, то в данном исследовании была использована шкала Borg.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что большинство обследованных больных (56,7%) не предъявляли жалоб на одышку, а 43,3% пациентов отмечали наличие одышки, выраженность которой оценивалась от 1 до 6 баллов по шкале Borg. Наиболее часто пациенты характеризовали одышку в 4 балла.

Появление одышки, несмотря на то, что она является субъективным ощущением, сопровождалось изменениями объективных показателей, а именно увеличением ЧДД, уменьшением $PaCO_2$ и $PetCO_2$, то есть гипервентиляцией легких.

Интересен тот факт, что выраженность одышки находилась в обратной корреляционной связи с величиной ФЖЕЛ (% долж.) и ОФВ₁ (% долж.). Таким образом, у больных с новой коронавирусной инфекцией выраженность одышки связана с изменением вентиляционной функции легких, причем наиболее часто определялся рестриктивный паттерн нарушения. С другой стороны, выраженность одышки имела прямую корреляционную связь с объемом поражения легочной ткани по данным МСКТ, и в этом случае надо помнить, что МСКТ-изменения (например, «матовое стекло») могут быть обусловлены не только альвеолярным компонентом, но и состоянием легочной перфузии [18, 101].

Анализ факторов, влияющих на прогноз COVID-19-ассоциированного поражения легких, показал, что вероятность последующего назначения кислородотерапии и перевода больного на НИВЛ повышается при снижении ФЖЕЛ, увеличении $P(A-a)O_2$ и объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ. Вероятность перевода больного в ОРИТ ассоциирована с увеличением

$P(A-a)O_2$, а вероятность летального исхода – с увеличением объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ [27].

Учитывая выявленные связи выраженности одышки с показателями вентиляционной функции легких, данными МСКТ, уровнем СРБ и Д-димера, становится понятным важность анализа одышки для оценки характера течения заболевания. В исследовании определена прямая корреляционная связь выраженности одышки и длительности госпитализации. Кроме того, логистический регрессионный анализ продемонстрировал ассоциацию выраженности одышки и последующей потребности в кислородотерапии: увеличение выраженности одышки по шкале Borg на 1 балл повышает вероятность назначения кислородотерапии в 1,3 раза.

Важным аспектом данного исследования является и то, что выраженность одышки не коррелировала с величиной PaO_2 , что не противоречит патофизиологическим закономерностям развития одышки [98, 119]. То есть, уменьшение PaO_2 не всегда сопровождалось соответствующим приростом выраженности одышки и, вероятно, возможны ситуации, когда при артериальной гипоксемии отсутствует одышка. Этот аспект был также проанализирован в данном исследовании.

Как было сказано выше, в литературе обсуждается вопрос отсутствия одышки у ряда больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких. Обзор литературы свидетельствует о том, что чаще всего при анализе данной проблемы для оценки выраженности одышки использовали шкалу Borg либо простой факт наличия или отсутствия одышки. Сложность сопоставления результатов различных исследований состоит в том, что нет единого мнения, какой уровень одышки по шкале Borg считать пороговым и клинически значимым, особенно если учитывать тот факт, что одышка представляет собой субъективное ощущение. Поэтому, чтобы определить пороговый уровень клинически значимой одышки, в настоящем исследовании была проведена оценка одышки по шкале Borg у лиц, не страдающих острыми и значимыми, в стадии декомпенсации хроническими сердечно-сосудистыми, легочными заболеваниями, психоневрологическими

нарушениями, анемией, ЛГ (группа контроля). Предварительные инструментальные исследования позволили исключить структурно-функциональные изменения сердца и легких у представителей контрольной группы.

Согласно полученным результатам, у лиц контрольной группы выраженность одышки по шкале Borg составила 0 (0–1) баллов. Данный результат позволил определить пороговый уровень клинически значимой одышки при ее оценке по шкале Borg, и он составил 1 балл, что логично вошло в результаты исследования, полученные в основной группе. Так, было показано, что одышка по шкале Borg > 1 балла ассоциирована со снижением ФЖЕЛ и с увеличением объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ и наилучшим образом позволяет прогнозировать объем поражения легочной ткани по данным МСКТ $\geq 25\%$ и снижение ФЖЕЛ < 80% долж.

Как было сказано выше, выраженность одышки по шкале Borg не была ассоциирована с уровнем PaO_2 , то есть возможны различные сценарии взаимоотношения артериальной гипоксемии и одышки. Было решено провести анализ данного вопроса.

Одним из интересных фактов настоящего исследования явилось то, что ряд больных без артериальной гипоксемии имели клинически значимую одышку – 28 (32,2%) больных. Доказано, что PaO_2 является одним из вентиляторных стимулов, однако его роль становится значимой при PaO_2 менее 60 мм рт. ст. [77, 98, 119], поэтому появление одышки при $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. является неочевидным фактом.

Можно было бы предположить, что клинически значимая одышка является лишь субъективным ощущением некоторых больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст., однако одышка сопровождалась увеличением ЧДД: так, у больных с одышкой ЧДД составила 20,0 (17,0–24,0) дыхательных движений в минуту, в то время как у больных, не предъявлявших жалобы на клинически значимую одышку, – 16,0 (14,0–20,0) дыхательных движений в минуту ($p < 0,001$). Безусловно данный аспект нуждается в дальнейшем исследовании, поскольку существуют

предположения о вирусном влиянии и воздействии острофазовых медиаторов воспаления на центральные механизмы регуляции дыхания [75, 145, 178].

Несмотря на то, что статистически значимой разницы в показателях газового состава артериальной крови нет, однако при наличии клинически значимой одышки отмечаются статистически значимо более выраженные изменения вентиляционной функции легких и более распространенные изменения паренхимы легких по данным МСКТ на фоне более высоких концентраций СРБ в крови ($p < 0,002$). Логистическим регрессионным анализом подтверждено наличие статистически значимой взаимосвязи между одышкой и ФЖЕЛ, а также между одышкой и результатами МСКТ у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст.

Несмотря на то, что по данным ЭхоКГ легочная гипертензия была диагностирована практически в равных долях, однако, учитывая статистически значимо более высокие концентрации Д-димера у больных с клинически значимой одышкой ($p=0,023$), можно предполагать, что определенный вклад в выраженность одышки могут вносить патологические изменения легочных сосудов. Хорошо известен тот факт, что ЭхоКГ не является высокочувствительным методом диагностики ЛГ при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Кроме того, несмотря на то, что при поступлении в стационар больные имели $PaO_2 > 60$ мм рт. ст., при наличии клинически значимой одышки увеличивалась вероятность последующей потребности в кислородотерапии (ОШ=5,500 (95%ДИ: 1,492–20,278), $p = 0,010$).

Учитывая вышесказанное, неудивительно, что длительность госпитализации больных с одышкой даже при $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. статистически значимо выше по сравнению с больными без одышки и сопоставима с таковой у больных с артериальной гипоксемией и одышкой: 12,0 (10,0–17,3) дней против 15,0 (12,0–19,0) ($p = 0,078$) дней.

Следует отметить, что у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и одышкой, несмотря на то, что к моменту выписки из стационара определялось статистически значимое уменьшение концентрации СРБ ($p=0,016$) и Д-димера ($p=0,047$) в крови, тем

не менее не выявлено статистически значимого прироста PaO_2 ($p=0,688$), ФЖЕЛ ($p=0,453$), причем медиана ФЖЕЛ сохранялась на уровне $<80\%$ долж.

Таким образом, больные с одышкой даже при $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. представляют собой больных с более выраженными структурно-функциональными изменениями легких, которые сохраняются к моменту выписки из стационара и требуют дальнейшего наблюдения после выписки из стационара.

Другой важный аспект – выраженность одышки при артериальной гипоксемии.

Настоящее исследование показало, что более 50% больных с артериальной гипоксемией не имели клинически значимую одышку ($Borg \leq 1$ балл). Гипоксемию без одышки некоторые исследователи предлагают называть «немая» гипоксемия [40, 41, 72, 78, 208]. Мы также считаем, что этот термин лучше подходит для описания данного состояния, нежели «тихая», «апатичная», «счастливая» гипоксемия, поскольку отсутствие одышки не означает «благоприятное» состояние таких больных.

В литературе можно встретить различные версии появления феномена «немой» гипоксемии. Одна из них – это то, что измененный паттерн дыхания не оценивается больным как одышка [27, 35, 157]. В настоящем исследовании этот факт не нашел своего подтверждения, поскольку отсутствие жалоб на клинически значимую одышку сопровождалось меньшими значениями ЧДД и более высокими значениями $PaCO_2$ по сравнению с больными, у которых регистрировалась одышка на фоне гипоксемии.

В данной работе не нашло подтверждения и предположение ряда исследователей о связи феномена «немой» гипоксемии с сопутствующими заболеваниями [23, 160] – логистический регрессионный анализ не выявил ассоциации появления данного признака с хроническими заболеваниями сердца и сосудов ($p=0,073$), легких ($p=0,999$), СД ($p=0,627$), ожирением ($p=0,770$) и ЛГ ($p=0,898$).

Интерес представляет тот факт, что у больных с «немой» гипоксемией, с одной стороны, не выявлено статистически значимого отличия по объему

поражения легочной паренхимы по данным МСКТ по сравнению с больными с одышкой, но, с другой стороны, определяются статистически значимо более высокие значения ФЖЕЛ (% долж.). То есть, при одинаковом уровне артериальной гипоксемии и объеме поражения легких у больных без одышки наблюдаются более сохраненные показатели вентиляционной функции легких. Возникает вопрос, в чем причина такого снижения PaO_2 у больных с «немой» гипоксемией?

Можно предположить, что у данной когорты больных могут преобладать другие механизмы развития артериальной гипоксемии, в частности, увеличение вентиляционно-перфузионного дисбаланса преимущественно за счет участков со сниженными значениями ВПО [36, 196, 200]. По мнению ряда авторов, в данной ситуации эффективным лечебным подходом может стать применение prone-position для улучшения ВПО [60, 87, 140, 170, 194].

Таким образом, важно выделять разные паттерны артериальной гипоксемии – с одышкой и без клинически значимой одышки. Понимание индивидуальных патофизиологических механизмов формирования патологического процесса позволит улучшить как диагностический, так и клинический аспект ведения больных с вирус-ассоциированным повреждением легких.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что отсутствие одышки при артериальной гипоксемии на фоне COVID-19-ассоциированного повреждения легких является кажущимся благополучием, поскольку не выявлены статистически значимые отличия по течению и исходам заболевания (назначение кислородотерапии, НИВЛ, перевод в ОРИТ, проведение ИВЛ, летальный исход) по сравнению с больными с одышкой на фоне артериальной гипоксемии. Этот результат демонстрирует важность не пренебрегать клиническими ситуациями, при которых больные не предъявляют жалобы на одышку. Необходим комплексный анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных, с обязательным мониторингом газового состава артериальной крови или насыщения крови кислородом.

Учитывая клиническую важность симптома «немой» гипоксемии, возникает обоснованный вопрос, насколько данный феномен специфичен для

вирус-ассоциированного повреждения легких, тем более, что КТ-изменения легочной ткани в виде «матового стекла», ретикулярных изменений, наличия участков консолидации встречаются не только при вирусной пневмонии, но и при большом спектре других паренхиматозных заболеваний легких невирусного генеза [25, 113, 138].

Для решения данного вопроса нами был проведен сравнительный анализ двух групп больных – с COVID-19-ассоциированным повреждением легких и интерстициальными заболеваниями легких (ИЛФ, НСИП, ГП). Выбор данной категории больных обусловлен наличием интерстициальных изменений легочной ткани и потенциальной возможностью развития гипоксемической дыхательной недостаточности.

Механизмы развития артериальной гипоксемии хорошо известны. Данное патологическое состояние развивается в результате альвеолярной гиповентиляции, вентиляционно-перфузионного дисбаланса (наиболее частый механизм, ведущий к развитию гипоксемии) и нарушения диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану [58, 78, 148]

Больные ИЗЛ имели рестриктивный паттерн нарушения вентиляционной функции легких по данным спирометрии: снижение ФЖЕЛ (61,0 (49,5–75,5) % долж.) при сохраненном соотношении ОФВ₁/ФЖЕЛ, в то время как у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких ФЖЕЛ была статистически значимо выше (80,5 (64,0–93,0) % долж.) ($p=0,023$).

У больных с артериальной гипоксемией ожидаемо повышение давления в легочной артерии. Несмотря на то, что уровень оксигенации в исследуемых группах статистически значимо не отличался, тем не менее, частота ЛГ была статистически значимо выше у больных с ИЗЛ: так, при развитии гипоксемии частота выявления ЛГ при ИЗЛ была в 3,8 раза выше, чем при COVID-19-ассоциированном поражении легких. Связь ЛГ с величиной PaO_2 при ИЗЛ в отличие от больных с новой коронавирусной инфекцией в настоящем исследовании была продемонстрирована результатами логистического регрессионного анализа. Можно предположить, что у больных

COVID-19-ассоциированным поражением легких может уменьшаться гипоксическая вазоконстрикция, что приводит к сохранению кровотока в легочных капиллярах в неаэрируемых или гиповентилируемых альвеолах и, тем самым, к снижению ВПО, то есть к усугублению вентиляционно-перфузионного дисбаланса и формированию артериальной гипоксемии [100, 128]. Сохраненный или увеличенный легочный капиллярный кровоток в невентилируемых или гиповентилируемых альвеолах легких был продемонстрирован в ряде исследований [18, 175, 203]

Для появления одышки помимо уменьшения PaO_2 (менее 60–65 мм рт. ст. [77, 98, 119]) должны существовать дополнительные стимулы. Одним из наиболее мощных стимулов развития одышки является CO_2 . При повышении уровня CO_2 в артериальной крови происходит активация легочных афферентных нейронов и/или хеморецепторов CO_2 [98, 130, 145]. В данном исследовании у больных обеих групп с $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. медиана $PaCO_2$ не была увеличена. Поэтому не удивительно, что феномен «немая» гипоксемия может быть обнаружен не только при вирусной пневмонии, но и у больных с другими причинами интерстициальных изменений легких. Так, у больных с $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. доля «немой» гипоксемии была практически одинаковой в обеих исследуемых группах и составила более 50% (57,4% при COVID-19-ассоциированной пневмонии и 51,7% при ИЗЛ).

Важно отметить, что при COVID-19-ассоциированном поражении легких у больных с «немой» гипоксемией медиана $PaCO_2$ была статистически значимо выше в отличие от больных с артериальной гипоксемией и одышкой, при этом ЧДД была статистически значимо ниже у больных с «немой» гипоксемией. У больных ИЗЛ такой закономерности выявлено не было, то есть не определялись статистически значимые отличия по $PaCO_2$ и ЧДД, причем у больных с «немой» гипоксемией при ИЗЛ ЧДД была статистически значимо выше по сравнению с больными основной группы исследования. То есть именно больные с новой коронавирусной инфекцией, если возможно так выразиться, имеют истинную «немую» гипоксемию.

Для компенсации артериальной гипоксемии пациенты ИЗЛ увеличивают легочную вентиляцию за счет частоты дыхания, что приводит к снижению PaCO_2 . Однако пациенты ИЗЛ с «немой» гипоксемией, по всей видимости, не расценивают это как одышку. В свою очередь, больные с «немой» гипоксемией при COVID-19-ассоциированной пневмонией не увеличивают ЧДД и альвеолярную вентиляцию. Можно сделать предположение, что причиной данного явления могут быть механизмы центрального генеза. Дополнительным аргументом этого предположения является тот факт, что у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией ЧСС была статистически значимо ниже при сравнении с больными с ИЗЛ. В имеющейся литературе ряд авторов, исследовавших данный вопрос, придерживается этой концепции, рассматривается нейроинвазивная гипотеза поражения вирусом центров контроля дыхания ЦНС и периферической нервной системы [75, 145, 178], поскольку пониженная центральная хемочувствительность в большей степени влияет на легочную вентиляцию, чем снижение уровня PaO_2 [145, 203].

Почему же ряд больных с ИЗЛ не расценивают учащенное дыхание как одышку? Логистический регрессионный анализ показал, что при ИЗЛ появление феномена «немой» гипоксемии ассоциировано с увеличением ИМТ. Возможно, больные с повышенной массой тела не воспринимают учащение дыхания как усиление одышки, поскольку данный паттерн дыхания у этой категории больных является привычным ощущением.

Таким образом, феномен «немая» гипоксемия может встречаться не только при поражениях легких, вызванных SARS-CoV-2 инфекцией, однако именно при COVID-19-ассоциированном поражении легких отсутствие жалоб пациентов на одышку подтверждается отсутствием тахипноэ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При COVID-19-ассоциированном поражении легких одышка является важным симптомом, коррелирующим с клинико-инструментальными и лабораторными характеристиками болезни. Анализ выраженности одышки играет определенную роль в оценке прогноза течения данного заболевания. В настоящем исследовании показана связь тяжести одышки с продолжительностью госпитализации и с приверженностью больных к кислородотерапии.

Комплексный анализ выраженности одышки с лабораторными и инструментальными данными позволяет получить дополнительную и важную информации для лучшего понимания индивидуальных особенностей течения заболевания.

Данное исследование позволило выявить различные сочетания выраженности нарушения легочного газообмена и одышки. Так, больные с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и одышкой характеризуются более тяжелым течением заболевания, большей приверженностью к кислородотерапии и более длительной госпитализацией по сравнению с больными без одышки. У данной категории больных, несмотря на положительную динамику к моменту выписки из стационара, сохраняются функциональные изменения легких (в частности, медиана ФЖЕЛ определялась на уровне менее 80% долж.), и такие больные нуждаются в дальнейшем наблюдении на постгоспитальном этапе.

Кроме того, была выявлена когорта больных с артериальной гипоксемией без клинически значимой одышки (так называемая «немая» гипоксемия), причем частота данного явления при COVID-19-ассоциированном повреждении легких составила более 50% больных с артериальной гипоксемией. Именно при COVID-19-ассоциированном повреждении легких отсутствие одышки при «немой» гипоксемии подтверждается отсутствием тахипноэ. Несмотря на кажущееся благополучие, отсутствие одышки и менее выраженные изменения функциональных показателей, исходы заболевания и PaO_2 на момент выписки из стационара статистически значимо не отличались от больных с артериальной

гипоксемией и одышкой, и такие больные также нуждаются в дальнейшем наблюдении после выписки из стационара.

На сегодняшний день остается еще множество спорных вопросов, касающихся одышки при новой коронавирусной инфекции, но несомненным является то, что одышка – это важный инструмент при ведении больных с новой коронавирусной инфекцией. Однако важно понимать, что лишь комплексное наблюдение за больными с обязательным проведением пульсоксиметрии или определением газового состава артериальной крови позволит лучше понять особенности течения заболевания и тем самым подобрать оптимальную схему ведения больных с COVID-19-ассоциированным повреждением легких.

Учитывая общность патологических процессов, результаты данного исследования могут быть актуальными и полезными при ведении больных с поражением легких при других вирусных инфекциях.

ВЫВОДЫ

1. При госпитализации 43,3% больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких предъявляли жалобы на одышку от 1 до 6 баллов по шкале Borg, при этом увеличение выраженности одышки происходило по мере повышения концентрации СРБ и Д-димера в крови, увеличения объема поражения легочной ткани по данным МСКТ, уменьшения ФЖЕЛ (% долж.). Нарастание одышки происходило параллельно с увеличением $P(A-a)O_2$, однако не выявлено статистически значимой корреляционной связи выраженности одышки и величины PaO_2 .
2. Независимыми факторами риска развития клинически значимой одышки по шкале Borg при COVID-19-ассоциированном поражении легких является снижение ФЖЕЛ (% долж.) и увеличение $P(A-a)O_2$. Наличие в анамнезе хронических заболеваний сердца и сосудов в стадии компенсации может приводить к недооценке выраженности одышки.
3. При $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. больные с клинически значимой одышкой характеризовались более тяжелым течением заболевания, что проявлялось в статистически значимо большем объеме поражения легочной ткани по данным МСКТ, уровне СРБ и Д-димера в крови и меньших значениях ФЖЕЛ (% долж.). К моменту выписки из стационара не выявлено статистически значимого прироста ФЖЕЛ, и этот показатель был достоверно ниже по сравнению с больными, исходно не предъявлявшими жалоб на одышку. Длительность госпитализации таких больных была сопоставима с больными, у которых отмечалась артериальная гипоксемия с одышкой.
4. Несмотря на то, что при артериальной гипоксемии у больных с одышкой и без клинически значимой одышки («немая» гипоксемия) не выявлены статистически значимые различия концентрации СРБ и Д-димера в крови, объема поражения легочной ткани по данным МСКТ, однако у больных с «немой» гипоксемией наблюдаются более сохраненные показатели вентиляционной функции легких и меньшая продолжительность госпитализации.

5. При COVID-19-ассоциированном поражении легких приверженность к кислородотерапии и перевод больного на НИВЛ ассоциированы со снижением ФЖЕЛ, увеличением $P(A-a)O_2$ и объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ. Вероятность перевода больных в ОРИТ связана с увеличением $P(A-a)O_2$, а вероятность летального исхода – с увеличением объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ.
6. Независимо от уровня PaO_2 увеличение выраженности одышки по шкале Borg на 1 балл повышает шанс последующего назначения кислородотерапии в 1,3 раза. Даже у больных без артериальной гипоксемии наличие клинически значимой одышки повышает вероятность последующей приверженности к кислородотерапии в 5,5 раза.
7. При артериальной гипоксемии отсутствие одышки не меняет исходы заболевания, а именно, вероятность последующей кислородотерапии ($p=0,424$), проведения НИВЛ ($p=0,636$), перевода в ОРИТ ($p=0,424$), проведения ИВЛ ($p=0,998$), летального исхода ($p=0,998$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При COVID-19-ассоциированном поражении легких клинически значимым уровнем одышки целесообразно считать ее выраженность более 1 балла по шкале Borg.
2. Оценка одышки должна проводиться совместно с определением газового состава артериальной крови или пульсоксиметрией.
3. Пациенты с феноменом «немой» гипоксемии также нуждаются в наблюдении на постгоспитальном этапе, поскольку наряду с больными с гипоксемией и одышкой на момент выписки из стационара сохраняют P_{aO_2} на уровне < 75 мм рт. ст.
4. После госпитализации необходимо наблюдение за структурно-функциональным состоянием легких у пациентов без гипоксемии, но с клинически значимой одышкой, поскольку на момент выписки из стационара медиана ФЖЕЛ у данной категории больных сохраняется на уровне < 80 % от должного значения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

% долж. – процент от должного значения

альв V_D/V_T – доля альвеолярного мертвого пространства в дыхательном объеме

АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент 2

АТІ – альвеолярные клетки типа І

АТІІ – альвеолярные клетки типа ІІ

ВПО – вентиляционно-перфузионное отношение

ГП – гиперчувствительный пневмонит

ДАП – диффузное альвеолярное повреждение

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИЛ – интерлейкин

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объем

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОЕЛ – общая емкость легких

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ – фракция выброса

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

AUC – площадь под кривой

COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 / коронавирусная инфекция 2019 года

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

DLco – диффузионная способность легких по монооксиду углерода

E/e'мк – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к максимальной скорости диастолического движения латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего расслабления левого желудочка

FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

hACE2-R – human angiotensin-converting enzyme 2 receptor / человеческий рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2

Me – медиана

MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome related coronavirus / ближневосточный респираторный синдром

mMRC – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale / модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

n – количество

p – уровень значимости

$P(A-a)O_2$ – альвеолярно-артериальный градиент по кислороду

$P_{атм}$ – атмосферное давление

P_aCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови

$P_{Bel-CGRP}$ – calcitonin gene-related peptide / кальцитонин-ген-связанный пептид

P_{CO_2} – парциальное давление углекислого газа в альвеолах

P_{etCO_2} – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха

P_{H_2O} – парциальное давление паров воды

P_{O_2} – парциальное давление кислорода в альвеолах

$Q1-Q3$ – интерквартильный разброс

S – площадь

$SARS-CoV-2$ – Severe acute respiratory syndrome related coronavirus-2 / вирус тяжелого респираторного дистресс-синдрома

Se – чувствительность

Sp – специфичность

SpO_2 – сатурация кислородом

$TAPSE$ – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion / систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

$TMPRSS2$ – Transmembrane protease, serine 2 / трансмембрано-связанная сериновая протеаза

V_T – дыхательный объем

V_A – альвеолярный объем

V_D – объем «мертвого» пространства

V_E – минутная вентиляция

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Альвеолярные клетки типа I и II (АТІ и АТІІ) – клетки, образующие монослой альвеолярного эпителия.

«Немая» гипоксия – состояние гипоксемии (снижение парциального давления кислорода артериальной крови), наблюдаемое без развития компенсаторной одышки.

hACE2-R (human angiotensin-converting enzyme 2 receptor / человеческий рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2) – рецептор в носоглотке и легких, действует по типу «ключ-замок» с вирусом COVID-19, выступая своеобразным якорем для него.

PBel-CGRP (calcitonin gene-related peptide / кальцитонин-ген-связанный пептид) – ген, изменяющий чувство вкуса и подавляющий аппетит. Данные гены опосредуют сигнал желудочно-кишечного дистресса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Г.Б. COVID-19 ассоциированная пневмония: оценка отдаленных респираторных последствий: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.29. Пульмонология / Абдуллаева Гульнора Бурхановна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 140 с.
2. Алёхин, М.Н. Неинвазивная оценка показателей миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при эхокардиографии / М.Н. Алёхин, С.И. Иванов, А.И. Степанова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 14. – С. 45–52.
3. Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации / под ред. И.Б. Заболотских и Е.М. Шифмана. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 947 с. – ISBN: 978-5-9704-4036-0. – Текст: непосредственный.
4. Ахмедова, А.З. Комплексное лечение пациентов с интерстициальными поражениями легких различной этиологии с использованием физической легочной реабилитации: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.29. Пульмонология / Ахмедова Аминат Зейнуудиновна; ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». – Москва, 2024. – 161 с.
5. Болдырева, С.Ю. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на сердечно-сосудистую систему / С.Ю. Болдырева // Молодежный инновационный вестник. – 2021. – Т. 10. – № S1. — С. 354–357.
6. Бычинин, М.В. Оптимизация лечебно-диагностической тактики у пациентов с тяжелыми формами COVID-19: дис. ... док. мед. наук: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология / Бычинин Михаил Владимирович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 254 с.
7. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации / С.Н. Авдеев, А.В. Дехнич, А.А. Зайцев [и др.]; Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии. – Министерство здравоохранения Российской Федерации,

2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.11.2024)

8. Гипоксемия без одышки при COVID-19 / Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова, З.Г.М. Берикханов, С.Н. Авдеев // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 20. – С. 172–179.
9. Гришин, О.В. Клиническое значение пульсоксиметрии у взрослых / О.В. Гришин, В.Г. Гришин // Медицинский алфавит. – 2020. – № 25. – С. 13–21.
10. Диагностические находки у пациентов с болью в груди, кашлем и одышкой во время пандемии COVID-19: что ещё, кроме пневмонии? / Д.А. Дорошенко, Ю.И. Румянцев, О.А. Шапсигова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. – Т. 65. – № 1. – С. 24–29.
11. Диффузионная способность легких при обследовании пациентов, перенесших COVID-19 / О.И. Савушкина, А.А. Зайцев, А.В. Черняк [и др.] // Практическая пульмонология. – 2020. – № 4. – С. 34–38.
12. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции / Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, Л.К. Алимова [и др.] // Терапия. — 2022. – Т. 8. – № 3 (55). – С. 7–13.
13. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – № 2. – С. 21–29.
14. Клиническая характеристика пациентов со среднетяжелым течением инфекции COVID-19 / И.В. Буйневич, Д.Ю. Рузанов, Е.И. Давидовская [и др.] // Рецепт. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 643–647.
15. Нормальная физиология: учебник для студентов медицинских учебных заведений по специальности «Лечебное дело»: для использования в образовательном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальности «Лечебное дело»: в двух томах / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, Н.Н. Алипов [и др.]; под ред. А.Г. Камкина. – Москва:

Медицинское информационное агентство (МИА), 2025. – Т. 2. – 767 с. – ISBN: 978-5-9986-0555-0. – Текст: непосредственный.

16. Немая гипоксемия – специфический признак COVID-ассоциированной пневмонии? / Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, З.Г. Берикханов, С.Н. Авдеев // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 9. – С. 144–150.

17. Пальман, А.Д. Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SARS-COV-2-пневмонией / А.Д. Пальман, Д.А. Андреев, С.А. Сучкова // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 87–91.

18. Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19 / С.С. Тодоров, В.Ю. Дерibas, А.С. Казьмин [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т.12. – № 2. – С. 54–61.

19. Пульмонология: национальное руководство / подгот. под эгидой Российского респираторного о-ва и Ассоц. мед. обществ по качеству; гл. ред. А.Г. Чучалин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 957 с. – ISBN: 978-5-9704-1076-9. – Текст: непосредственный.

20. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, М.Ю. Каменева [и др.]. – Версия 1.1. 19.05.2020. – URL: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.11.2024)

21. Сосновская, А.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов молодого возраста / А.А. Сосновская, С.И. Кононов, О.В. Замяткина // Innova. – 2021. – № 2 (23). – С. 61–64.

22. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) / М.Н. Алехин, С.Ю. Бартош-Зеленая, Н.Ф. Берестень [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2021. – № 2. – С. 63–79.

23. Структурно-функциональный статус сердечно-сосудистой и дыхательной систем, психоэмоциональные нарушения у пациентов с COVID-19 на момент выписки из стационара / И.С. Комарова, Н.В. Мухина, С.А. Рачина, Г.В. Неклюдова, Т.А. Мирсагатов, Х.С. Дельмаева, Д.В. Фан // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27. – № 5. – С. 60–68.
24. Струтынская, А.Д. Клинико-рентгенологические особенности поражения легких при новой коронавирусной инфекции: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.25. Лучевая диагностика / Струтынская Анастасия Дмитриевна; ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России. – Москва, 2023. – 168 с.
25. Тюрин, И.Е. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) / И.Е. Тюрин, А.Д. Струтынская // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 658–670.
26. Утаров, Ж.К. Роль дозировки дексаметазона при лечении COVID-19 и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС): системный обзор / Ж.К. Утаров, К.К. Куракбае // Фармация Казахстана. – 2021. – № 5. – С. 21–26.
27. Фан, Д.В. Одышка при COVID-ассоциированном поражении легких / Д.В. Фан, Г.В. Неклюдова, С.Н. Авдеев // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 20. – С. 106–114.
28. Чучалин, А.Г. Одышка: актуальные проблемы современной медицины / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 3. — С. 367–371.
29. Чучалин, А.Г. Одышка: нейробиологические и клинические аспекты / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 6. – С. 695–700.
30. Щепихин, Е.И. Фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции: версии и контраверсии / Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, А.Э. Эргешов // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 3. – С. 298–302.
31. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise / S. Grant, T. Aitchison, E. Henderson [et al.] // Chest. – 1999. – Vol. 116. – № 5. – P. 1208–1217.

32. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 / T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 55–58.
33. A multidimensional profile of dyspnea in hospitalized patients / J.P. Stevens, A.R. Sheridan, H.B. Bernstein [et al.] // *Chest.* – 2019. – Vol. 156. – № 3. – P. 507–517.
34. AARC clinical practice guideline: blood gas analysis and hemoximetry: 2013 / M.D. Davis, B.K. Walsh, S.E. Sittig, R.D. Restrepo // *Respir Care.* – 2013. – Vol. 58. – № 10. – P. 1694–1703.
35. Accuracy of smartphone-based pulse oximetry compared with hospital-grade pulse oximetry in healthy children / S. Tomlinson, S. Behrmann, J. Cranford [et al.] // *Telemed J E Health.* – 2018. – Vol. 24. – № 7. – P. 527–535.
36. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study / D. Mascheroni, T. Kolobow, R. Fumagalli [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1988. – Vol. 15. – № 1. – P. 8–14.
37. Advances and evolving concepts in allergic asthma / H.Y. Tung, E. Li, C. Landers [et al.] // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 39. – № 1. – P. 64–81.
38. ‘Air hunger’ arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics / R.B. Banzett, R.W. Lansing, M.B. Reid [et al.] // *Respir Physiol.* – 1989. – Vol. 76. – № 1. – P. 53–67.
39. Al-Khawaga, S. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: An emerging therapeutic option for COVID-19 patients / S. Al-Khawaga, E.M. Abdelalim // *Stem Cell Res Ther.* – 2020. – Vol. 11. – № 1. – Art. 437.
40. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea / M.B. Parshall, R.M. Schwartzstein, L. Adams [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 185. – № 4. – P. 435–452.
41. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: high incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia / C. Grosse, A. Grosse, H.J.F. Salzer [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* – 2020. – Vol. 49. – Art. 107263.
42. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2 /

- M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126. – № 10. – P. 1456–1474.
43. Anoop, U.R. Happy hypoxemia in COVID-19-A neural hypothesis / U.R. Anoop, K. Verma // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – Vol. 11. – № 13. – P. 1865–1867.
44. Archer, S.L. Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome and high altitude pulmonary edema: therapeutic implications / S.L. Archer, W.W. Sharp, E.K. Weir // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142. – № 2. – P. 101–104.
45. Astuti, I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response / I. Astuti, Ysrafil // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – Vol. 14. – № 4. – P. 407–412.
46. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome / P. Brouqui, S. Amrane, M. Million [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 102. – P. 233–238.
47. Banzett, R.B. Air hunger: A primal sensation and a primary element of Dyspnea / R.B. Banzett, R.W. Lansing, A.P. Binks // *Compr Physiol.* – 2021. – Vol. 11. – № 2. – P. 1449–1483.
48. Benarroch, E.E. Pain-autonomic interactions / E.E. Benarroch // *Neurol Sci.* – 2006. – Suppl. 2. – P. S130–133.
49. Bolay, H. COVID-19 is a real headache! / H. Bolay, A. Gül, B. Baykan // *Headache.* – 2020. – Vol. 60. – № 7. – P. 1415–1421.
50. Borg CR-10 scale as a new approach to monitoring office exercise training / A. Shariat, J.A. Cleland, M. Danaee [et al.] // *Work.* – 2018. – Vol. 60. – № 4. – P. 549–554.
51. Borg, G.A. Physical performance and perceived exertion / G.A. Borg // *Med Sci Sports Exerc.* – 1982. – Vol. 14. – № 5. – P. 377–381.
52. Brain activation during perception and anticipation of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease / R.W. Esser, M.C. Stoeckel, A. Kirsten [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 8. – Art. 617.
53. Brainstem inflammation modulates the ventilatory pattern and its variability after acute lung injury in rodents / Y.H. Hsieh, D.G. Litvin, A.R. Zaylor [et al.] // *J Physiol.* – 2020. – Vol. 598. – № 13. – P. 2791–2811.

54. Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19 / F. Manganelli, M. Vargas, A. Iovino [et al.] // *Neurol Sci.* – 2020. – Vol. 41. – № 7. – P. 1663–1665.
55. Breathlessness and the brain: the role of expectation / L.L. Marlow, O.K. Faull, S.L. Finnegan, K.T.S. Pattinson // *Curr Opin Support Palliat Care.* – 2019. – Vol. 13. – № 3. – P. 200–210.
56. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom / T. Toptan, Ç. Aktan, A. Başarı, H. Bolay // *Headache.* – 2020. – Vol. 60. – № 8. – P. 1788–1792.
57. Cause-specific death in hospitalized individuals infected with SARS-CoV-2: more than just acute respiratory failure or thromboembolic events / M. Cobos-Siles, P. Cubero-Morais, I. Arroyo-Jimenez [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2020. – Vol. 15. – № 8. – P. 1533–1544.
58. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi, C. Bryce, Z. Grimes [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 7. – P. 699–702.
59. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019 / S. Shi, M. Qin, Y. Cai [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – № 22. – P. 2070–2079.
60. Characteristics and predictors for silent hypoxemia in a cohort of hospitalized COVID-19 patients / M. García-Grimshaw, F.D. Flores-Silva, E. Chiquete [et al.] // *Auton Neurosci.* – 2021. – Vol. 235. – Art. 102855.
61. Chan, P.K. SARS: clinical presentation, transmission, pathogenesis and treatment options / P.K. Chan, J.W. Tang, D.S. Hui // *Clin Sci (Lond).* – 2006. – Vol. 110. – № 2. – P. 193–204.
62. Chen, M.J. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis / M.J. Chen, X. Fan, S.T. Moe // *J Sports Sci.* – 2002. – Vol. 20. – № 11. – P. 873–899.
63. Chen, Z. Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive / Z. Chen, F.L. Eldridge, P.G. Wagner // *Respir Physiol.* – 1992. – Vol. 90. – № 1. – P. 99–113.

64. Clinical and radiological findings of silent hypoxia among COVID-19 patients / A. Okuhama, M. Ishikane, M. Hotta [et al.] // J Infect Chemother. – 2021. – Vol. 27. – № 10. – P. 1536–1538.
65. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study / J. Xie, W. Wu, S. Li [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46. – № 10. – P. 1863–1872.
66. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – № 11. – P. 1061–1069.
67. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1708–1720.
68. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A.J. Rodriguez-Morales, J.A. Cardona-Ospina, E. Gutiérrez-Ocampo [et al.] // Travel Med Infect Dis. – 2020. – Vol. 34. – Art. 101623.
69. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: JACC focus seminar / G. Giustino, S.P. Pinney, A. Lala [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76. – № 17. – P. 2011–2023.
70. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review / H. Harapan, N. Itoh, A. Yufika [et al.] // J Infect Public Health. – 2020. – Vol. 13. – № 5. – P. 667–673.
71. Couzin-Frankel, J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia' / J. Couzin-Frankel // Science. – 2020. – Vol. 368. – № 6490. – P. 455–456.
72. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46. – № 6. – P. 1099–1102.
73. COVID-19: Histopathological correlates of imaging patterns on chest computed tomography / A. Kianzad, L.J. Meijboom, E.J. Nossent [et al.] // Respirology. – 2021. – Vol. 26. – № 9. – P. 869–877.
74. COVID-19: The vasculature unleashed / L.A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut, P. Carmeliet // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol. 20. – № 7. – P. 389–391.

75. Dahan, A. Plasticity of central chemoreceptors: effect of bilateral carotid body resection on central CO₂ sensitivity / A. Dahan, D. Nieuwenhuijs, L. Teppema // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4. – № 7. – Art. e239.
76. Detection of pulmonary shunts by transcranial doppler in hospitalized non-mechanically ventilated COVID-19 patients / J.L.I. Salazar-Orellana, M. García-Grimshaw, S.I. Valdés-Ferrer [et al.] // *Rev Investig Clin.* – 2021. – doi: 10.24875/RIC.20000569.
77. Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones / E.R. Swenson, T.B. Duncan, S.V. Goldberg [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 1995. – Vol. 78. – № 2. – P. 377–383.
78. Duffin, J. Measuring the ventilatory response to hypoxia / J. Duffin // *J Physiol.* – 2007. – Vol. 584. – Pt. 1. – P. 285–293.
79. Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis / T. McMorris, B.J. Hale, M. Barwood [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2017. – Vol. 74. – Pt. A. – P. 225–232.
80. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia / D.D. Peterson, A.I. Pack, D.A. Silage, A.P. Fishman // *Am Rev Respir Dis.* – 1981. – Vol. 124. – № 4. – P. 387–391.
81. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: From basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin, W. Ji, H. Yang [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2020. – Vol. 5. – № 1. – Art. 293.
82. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks / L. Ruhl, I. Pink, J.F. Kühne [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – № 1. – Art. 418.
83. Excess out-of-hospital mortality and declining oxygen saturation: the sentinel role of EMS data in the COVID-19 crisis in Tijuana, Mexico / J. Friedman, A. Calderón-Villarreal, L. Bojorquez [et al.] // *Ann Emerg Med Ann.* – 2020. – Vol. 76. – № 4. – P. 413–426.

84. Face Pain Scale and Borg Scale compared to physiological parameters during cardiopulmonary exercise testing / S. Morishita, A. Tsubaki, K. Hotta [et al.] // *J Sports Med Phys Fitness*. – 2021. – Vol. 61. – № 11. – P. 1464–1468.
85. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study / J. Trigo, D. García-Azorín, Á. Planchuelo-Gómez [et al.] // *J Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – Art. 94.
86. Galeas-Pena, M. The role of the innate immune system on pulmonary infections / M. Galeas-Pena, N. McLaughlin, D. Pociask // *Biol Chem*. – 2019. – Vol. 400. – № 4. – P. 443–456.
87. Gattinoni, L. The respiratory drive: An overlooked tile of COVID-19 pathophysiology / L. Gattinoni, J.J. Marini, L. Camporota // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 202. – № 8. – P. 1079–1080.
88. González-Duarte, A. Is “happy hypoxia” in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis / A. González-Duarte, L. Norcliffe-Kaufmann // *Clin Auton Res*. – 2020. – Vol. 30. – № 4. – P. 331–333.
89. Guyenet, P.G. Neural control of breathing and CO₂ homeostasis / P.G. Guyenet, D.A. Bayliss // *Neuron*. – 2015. – Vol. 87. – № 5. – P. 946–961.
90. Happy hypoxemia, or blunted ventilation? / J. Ora, P. Rogliani, M. Dauri, D. O'Donnell // *Respir Res*. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – Art. 4.
91. Hariri, L. COVID-19, angiogenesis, and ARDS endotypes / L. Hariri, C.C. Hardin // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 182–183.
92. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution / E. Caronna, A. Ballvé, A. Llauradó [et al.] // *Cephalalgia*. – 2020. – Vol. 40. – № 13. – P. 1410–1421.
93. 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.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 202. – № 8. – P. 1173–1178.
94. Honda, Y. Evidence for hypoxic depression of CO₂-ventilation response in carotid body-resected humans / Y. Honda, I. Hashizume // *J Appl Physiol* (1985). – 1991. – Vol. 70. – № 2. – P. 590–593.

95. Hypobaric hypoxia is not a direct dyspnoegenic factor in healthy individuals at rest / T. Nakano, M. Iwazaki, G. Sasao [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2015. – Vol. 218. – P. 28–31.
96. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT / M. Lang, A. Som, D.P. Mendoza [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20. – № 12. – P. 1365–1366.
97. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans / S.H. Moosavi, E. Golestanian, A.P. Binks [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2003. – Vol. 94. – № 1. – P. 141–154.
98. Hypoxic chemosensitivity in asthmatic patients two decades after carotid body resection / Y. Honda, S. Watanabe, I. Hashizume [et al.] // *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* – 1979. – Vol. 46. – № 4. – P. 632–638.
99. Hypoxic regulation of angiotensin-converting enzyme 2 and Mas receptor in human CD34+ cells / S. Joshi, H. Wollenzien, E. Leclerc, Y.P. Jarajapu // *J Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – № 11. – P. 20420–20431.
100. Impaired neural structure and function contributing to autonomic symptoms in congenital central hypoventilation syndrome / R.M. Harper, R. Kumar, P.M. Macey [et al.] // *Front Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – Art. 415.
101. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation / A. Olivas-Martínez, J.L. Cárdenas-Fragoso, J.V. Jiménez [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – № 2. – Art. 0245772.
102. Influence of lung volume, glossopharyngeal inhalation and PETO₂ and PETCO₂ on apnea performance in trained breath-hold divers / K. Overgaard, S. Friis, R.B. Pedersen, G. Lykkeboe // *Eur J Appl Physiol.* – 2006. – Vol. 97. – № 2. – P. 158–164.
103. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS / S. Lentz, M.A. Roginski, T. Montrief [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 38. – № 10. – P. 2194–2202.

104. Into the eye of the cytokine storm / J.R. Tisoncik, M.J. Korth, C.P. Simmons [et al.] // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2012. – Vol. 76. – № 1. – P. 16–32.
105. Isocapnic hypoxemia and neuropsychological functioning / D.T. Berry, J.W. McConnell, B.A. Phillips [et al.] // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 1989. – Vol. 11. – № 2. – P. 241–251.
106. Jiménez-Ruiz, A. Neurologic manifestations of COVID-19 / A. Jiménez-Ruiz, M. García-Grimshaw, J.L. Ruiz-Sandoval // *Gac Med Mex.* – 2020. – Vol. 156. – № 3. – Art. 257.
107. Jouffroy, R. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients / R. Jouffroy, D. Jost, B. Prunet // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24. – № 1. – Art. 313.
108. Jounieaux, V. On happy hypoxia and on sadly ignored “Acute vascular distress Syndrome” in COVID-19 patients / V. Jounieaux, D.O. Rodenstein, Y. Mahjoub // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 202. – № 11. – P. 1598–1599.
109. Kaur, S. Neural circuitry underlying waking up to hypercapnia / S. Kaur, C.B. Saper // *Front Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – Art. 401.
110. Kligerman, S.J. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia / S.J. Kligerman, T.J. Franks, J.R. Galvin // *Radiographics.* – 2013. – Vol. 33. – № 7. – P. 1951–1975.
111. Lethal COVID-19: Radiologic-Pathologic Correlation of the Lungs / M. Henkel, T. Weikert, K. Marston [et al.] // *Radiol Cardiothorac Imaging.* – 2020. – Vol. 2. – № 6. – Art. e200406.
112. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus / P.B. McCray Jr, L. Pewe, C. Wohlford-Lenane [et al.] // *J Virol.* – 2007. – Vol. 81. – № 2. – P. 813–821.
113. Levitant, R. The Infection That’s Silently Killing Coronavirus Patients / R. Levitant // *The New York Times.* – 2020. – URL: <https://www.nytimes.com/2020/04/20/opinion/sunday/coronavirus-testing-pneumonia.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.11.2024)

114. Li, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? / X. Li, X. Ma // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – Art. 198.
115. Li, Y.C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.C. Li, W.Z. Bai, T. Hashikawa // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92. – № 6. – P. 552–555.
116. Lindholm, P. Alveolar gas composition before and after maximal breath-holds in competitive divers / P. Lindholm, C.E.G. Lundgren // *Undersea Hyperb Med*. – 2006. – Vol. 33. – № 6. – P. 463–467.
117. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms / B.S. Andrade, S. Siqueira, W.R. de Assis Soares [et al.] // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – Art. 700.
118. Luks, A.M. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance / A.M. Luks, E.R. Swenson // *Ann Am Thorac Soc*. – 2020. – Vol. 17. – № 9. – P. 1040–1046.
119. Lung and kidney perfusion deficits diagnosed by dual-energy computed tomography in patients with COVID-19-related systemic microangiopathy / I.S. Idilman, G. Telli Dizman, S. Ardali Duzgun [et al.] // *Eur Radiol*. – 2021. – Vol. 31. – № 2. – P. 1090–1099.
120. Lung histopathology in COVID-19 as compared to SARS and H1N1 influenza: a systematic review / L.P. Hariri, C.M. North, A.R. Shih [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159. – № 1. – P. 73–84.
121. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome / J.M. Nicholls, L.L. Poon, K.C. Lee [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – № 9371. – P. 1773–1778.
122. Lung Protection by Cathepsin C Inhibition: A New Hope for COVID-19 and ARDS? / B. Korkmaz, A. Lesner, S. Marchand-Adam [et al.] // *J Med Chem*. – 2020. – Vol. 63. – № 22. – P. 13258–13265.
123. Majumder, J. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19 / J. Majumder, T. Minko // *AAPS J*. – 2021. – Vol. 23. – № 1. – Art. 14.
124. Malhotra, A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome / A. Malhotra // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357. – № 11. – P. 1113–1120.

125. McGurk, S.P. The relationship of hypercapnic ventilatory responses to age, gender and athleticism / S.P. McGurk, B.A. Blanksby, M.J. Anderson // *Sports Med.* – 1995. – Vol. 19. – № 3. – P. 173–183.
126. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4 / K. Li, C. Wohlford-Lenane, S. Perlman [et al.] // *J Infect Dis.* – 2016. – Vol. 213. – № 5. – P. 712–722.
127. More than Pneumonia: Distinctive Features of SARS-Cov-2 Infection. From Autopsy Findings to Clinical Implications: A Systematic Review / S. D’Errico, M. Zanon, M. Montanaro [et al.] // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8. – № 11. – Art. 1642.
128. Nakayama, K. Surgical removal of the carotid body for bronchial asthma / K. Nakayama // *Dis Chest.* – 1961. – Vol. 40. – P. 595–604.
129. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea / C. Peiffer, J.B. Poline, L. Thivard [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – № 4. – P. 951–957.
130. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77. – № 6. – P. 683–690.
131. Neurological implications of COVID-19 infections / E.J. Needham, S.H. Chou, A.J. Coles, D.K. Menon // *Neurocrit Care.* – 2020. – Vol. 32. – № 3. – P. 667–671.
132. Neurological manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City / F.D. Flores-Silva, M. García-Grimshaw, S.I. Valdés-Ferrer [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – № 4. – Art. e0247433.
133. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain / Z. Li, T. Liu, N. Yang [et al.] // *Front. Med.* – 2020. – Vol. 14. – № 5. – P. 533–541.
134. Nishino, T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment / T. Nishino // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 106. – № 4. – P. 463–474.

135. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia / D.H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb [et al.] // *Sci Adv.* – 2020. – Vol. 6. – № 31. – Art. eabc5801.
136. Novel use of home pulse oximetry monitoring in COVID-19 patients discharged from the emergency department identifies need for hospitalization / S. Shah, K. Majmudar, A. Stein [et al.] // *Acad Emerg Med.* – 2020. – Vol. 27. – № 8. – P. 681–692.
137. Nur Urer, H. Diffuse alveolar damage of the lungs in forensic autopsies: assessment of histopathological stages and causes of death / H. Nur Urer, G. Ersoy, E.D. Yilmazbayhan // *ScientificWorldJournal.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. 657316.
138. Obadina, E.T. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum / E.T. Obadina, J.M. Torrealba, J.P. Kanne // *Br J Radiol.* – 2013. – Vol. 86. – № 1027. – Art. 20120614.
139. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 / L.A. Henderson, S.W. Canna, G.S. Schulert [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Vol. 72. – № 2. – P. 1059–1063.
140. Ottestad, W. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? / W. Ottestad, S. Søvik // *Br J Anaesth.* – 2020. – Vol. 125. – № 3. – P. e280–e281.
141. Ottestad, W. COVID-19 with silent hypoxemia / W. Ottestad, M. Seim, J.O. Mæhlen // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2020. – Vol. 140. – № 7.
142. Overholt, R.H. Glomectomy for asthma / R.H. Overholt // *Dis Chest.* – 1961. – Vol. 40. – P. 605–610.
143. Oxygen devices and delivery systems / G. Hardavella, I. Karampinis, A. Frille [et al.] // *Breathe (Sheff).* – 2019. – Vol. 15. – № 3. – P. e108–e116.
144. Palmiter, R.D. The parabrachial nucleus: CGRP neurons function as a general alarm / R.D. Palmiter // *Trends Neurosci.* – 2018. – Vol. 41. – № 5. – P. 280–293.
145. Pamenter, M.E. Time domains of the hypoxic ventilatory response and their molecular basis / M.E. Pamenter, F.L. Powell // *Compr Physiol.* – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 1345–1385.

146. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States / R.B. Martines, J.M. Ritter, E. Matkovic [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26. – № 9. – P. 2005–2015.
147. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques / B.L. Haagmans, T. Kuiken, B.E. Martina [et al.] // *Nat Med.* – 2004. – Vol. 10. – № 3. – P. 290–293.
148. Pérez Padilla, J.R. Estimation of gasometric values at different altitudes above sea level in Mexico / J.R. Pérez Padilla, J.C. Vázquez García // *Rev Invest Clin.* – 2000. – Vol. 52. – № 2. – P. 148–155.
149. Petersson, J. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung / J. Petersson, R.W. Glenny // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 44. – № 4. – P. 1023–1041.
150. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / T. Menter, J.D. Haslbauer, R. Nienhold [et al.] // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 77. – № 2. – P. 198–209.
151. Powell, F.L. Time domains of the hypoxic ventilatory response / F.L. Powell, W.K. Milsom, G.S. Mitchell // *Respir Physiol.* – 1998. – Vol. 112. – № 2. – P. 123–134.
152. Pre-hospital management of critically ill patients with SARS-CoV-2 infection: a retrospective multicenter study / P. Le Borgne, M. Oberlin, A. Bassand [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – № 11. – Art. 3744.
153. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: the utility of the ROX index / O. Roca, J. Messika, B. Caralt [et al.] // *J Crit Care.* – 2016. – Vol. 35. – P. 200–205.
154. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score / D. Ji, D. Zhang, J. Xu [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71. – № 6. – P. 1393–1399.
155. Predictors and clinical outcomes of silent hypoxia in COVID-19 patients, a single-center retrospective cohort study / F. Alhusain, A. Alromaih, G. Alhajress [et al.] // *J Infect Public Health.* – 2021. – Vol. 14. – № 11. – P. 1595–1599.

156. Predictors of spirometric test failure: a comparison of the 1983 and 1993 acceptability criteria from the European Community for Coal and Steel / S. Humerfelt, G.E. Eide, G. Kvåle, A. Gulsvik // *Occup Environ Med.* – 1995. – Vol. 52. – № 8. – P. 547–553.
157. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 20. – P. 2052–2059.
158. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19 / M. Busana, A. Gasperetti, L. Giosa [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2021. – Vol. 87. – № 3. – P. 325–333.
159. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 91–95.
160. Prevalence, Presentation and Outcomes of Silent Hypoxemia in COVID-19 / A. Ribeiro, M. Mendonça, C. Sabina Sousa [et al.] // *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* – 2022. – Vol. 16. – Art. 11795484221082761.
161. Pulmonary embolism after acute spinal cord injury and COVID-19 / T.J. Pisano, J. Joki, B. Hon, S. Cuccurullo // *Am J Phys Med Rehabil.* – 2020. – Vol. 99. – № 1. – P. 982–985.
162. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review / Y. Sakr, M. Giovini, M. Leone [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 124.
163. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography — prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer / M.W.X. Ooi, A. Rajai, R. Patel [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2020. – Vol. 132. – Art. 109336.
164. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 120–128.

165. Pure SARS-CoV-2 related AVDS (Acute vascular distress Syndrome) / V. Jounieaux, D. Basille, O. Abou-Arab [et al.] // BMC Infect Dis. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – Art. 122.
166. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP / M.A. Kokosi, A.G. Nicholson, D.M. Hansell, A.U. Wells // Respirology. – 2016. – Vol. 21. – № 4. – P. 600–614.
167. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – № 1. – P. 1–39.e14.
168. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19 / G. Piazza, U. Campia, S. Hurwitz [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76. – № 18. – P. 2060–2072.
169. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 / H.R. Reynolds, S. Adhikari, C. Pulgarin [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – № 25. – P. 2441–2448.
170. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia / P.M. George, S.L. Barratt, R. Condliffe [et al.] // Thorax. – 2020. – Vol. 75. – № 11. – P. 1009–1016.
171. Ritchie, K. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? / K. Ritchie, D. Chan, T. Watermeyer // Brain Commun. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – Art. fcaa069.
172. Role of HIF-1 α in the regulation ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells / R. Zhang, Y. Wu, M. Zhao [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2009. – Vol. 297. – № 4. – P. L631–640.
173. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181. – № 2. – P. 271–280.e8.
174. SARS-CoV-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells / D. Sidarta-Oliveira, C.P. Jara, A.J. Ferruzzi [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – Art. 19522.

175. Schultz, H.D. Angiotensin and carotid body chemoreception in heart failure / H.D. Schultz // *Curr Opin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 144–149.
176. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study / A. Giacomelli, L. Pezzati, F. Conti [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71. – № 15. – P. 889–890.
177. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19 / C.H. Yan, F. Faraji, D.P. Prajapati [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2020. – Vol. 10. – № 7. – P. 821–831.
178. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 / J. Netland, D.K. Meyerholz, S. Moore [et al.] // *J Virol.* – 2008. – Vol. 82. – № 15. – P. 7264–7275.
179. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review / T.Y.M. Leung, A.Y.L. Chan, E.W. Chan [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 2190–2199.
180. Silent hypoxaemia in COVID-19 patients / T.S. Simonson, T.L. Baker, R.B. Banzett [et al.] // *J Physiol.* – 2021. – Vol. 599. – № 4. – P. 1057–1065.
181. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge / N.J.U. Fuglebjerg, T.O. Jensen, N. Hoyer [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 99. – P. 100–101.
182. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 / R.G. Wilkerson, J.D. Adler, N.G. Shah, R. Brown // *Am J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 38. – № 10. – P. 2243.e5–2243.e6.
183. Standardisation of the measurement of lung volumes / J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates [et al.] // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 26. – № 3. – P. 511–522.
184. State of the globe: the trials and tribulations of the COVID-19 pandemic: separated but together, telemedicine revolution, frontline struggle against “silent hypoxia,” the relentless search for novel therapeutics and vaccines, and the daunting prospect of “COVIFLU” / V. Chauhan, S.C. Galwankar, V. Yellapu [et al.] // *J Glob Infect Dis.* – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 39–43.

185. Subphenotyping ARDS in COVID-19 patients: Consequences for ventilator management / L.D.J. Bos, F. Paulus, A.P.J. Vlaar [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2020. – Vol. 17. – № 9. – P. 1161–1163.
186. Tanaka, T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Immunotherapy.* – 2016. – Vol. 8. – № 8. – P. 959–970.
187. Tayfur, İ. Reliability of smartphone measurements of vital parameters: a prospective study using a reference method / İ. Tayfur, M.A. Afacan // *Am J Emerg Med.* – 2019. – Vol. 37. – № 8. – P. 1527–1530.
188. Teo, J. Early detection of silent hypoxia in COVID-19 pneumonia using smartphone pulse oximetry / J. Teo // *J Med Syst.* – 2020. – Vol. 44. – № 8. – Art. 134.
189. The air hunger response of four elite breath-hold divers / A.P. Binks, A. Vovk, M. Ferrigno, R.B. Banzett // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2007. – Vol. 159. – № 2. – P. 171–177.
190. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic / COVID-19 Host Genetics Initiative // *Eur J Hum Genet.* – 2020. – Vol. 28. – № 6. – P. 715–718.
191. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation / H. Bösmüller, S. Traxler, M. Bitzer [et al.] // *Virchows Arch.* – 2020. – Vol. 477. – № 3. – P. 349–357.
192. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19 / S. Dhont, E. Derom, E. Van Braeckel [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – Art. 198.
193. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol. 372. – Art. n71.
194. The retrotrapezoid nucleus: central chemoreceptor and regulator of breathing automaticity / P.G. Guyenet, R.L. Stornetta, G.M.P.R. Souza [et al.] // *Trends Neurosci.* – 2019. – Vol. 42. – № 11. – P. 807–824.

195. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system / P.P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – № 1. – P. 68–78.
196. Tobin, M.J. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians / M.J. Tobin, F. Laghi, A. Jubran // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 202. – № 3. – P. 356–360.
197. U, R.A. Happy hypoxemia in COVID-19 — A neural hypothesis / R.A. U, K. Verma // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – Vol. 11. – № 13. – P. 1865–1867.
198. van Kruijsdijk, R.C. Pulmonary vein thrombosis in COVID-19 / R.C. van Kruijsdijk, P.A. de Jong, A.C. Abrahams // *BMJ Case Rep*. – 2020. – Vol. 13. – № 10. – Art. e239986.
199. Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19 / A. Dupont, A. Rauch, S. Staessens [et al.]; Lille Covid Research Network (LICORNE) // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2021. – Vol. 41. – № 5. – P. 1760–1773.
200. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives / C.M. Beall, K.P. Strohl, J. Blangero [et al.] // *Am J Phys Anthropol*. – 1997. – Vol. 104. – № 4. – P. 427–447.
201. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / Acute Respiratory Distress Syndrome Network; R.G. Brower, M.A. Matthay, A. Morris [et al.] // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 342. – № 18. – P. 1301–1308.
202. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus / M. Nishimura, K. Miyamoto, A. Suzuki [et al.] // *Thorax*. – 1989. – Vol. 44. – № 4. – P. 251–257.
203. Vitiello, A. Pharmacological agents to therapeutic treatment of cardiac injury caused by COVID-19 / A. Vitiello, F. Ferrara // *Life Sci*. – 2020. – Vol. 262. – Art. 118510.
204. WHO COVID-19 dashboard / World Health Organization. – URL: <https://covid19.who.int/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.11.2024)
205. Williams, N. The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) scale / N. Williams // *Occupational Medicine*. – 2017. – Vol. 67. – № 5. – P. 404–405.

206. Wilson, J.G. ARDS subphenotypes: Understanding a heterogeneous syndrome / J.G. Wilson, C.S. Calfee // Crit Care. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – Art. 102.
207. Wood, J.B. Bilateral removal of carotid bodies for asthma / J.B. Wood, A.W. Frankland, H.H. Eastcott // Thorax. – 1965. – Vol. 20. – № 6. – P. 570–573.
208. Zubieta-Calleja, G. Pneumolysis and “silent hypoxemia” in COVID-19 / G. Zubieta-Calleja, N. Zubieta-DeUrioste // Indian J Clin Biochem. – 2021. – Vol. 36. – № 1. – P. 112–116.

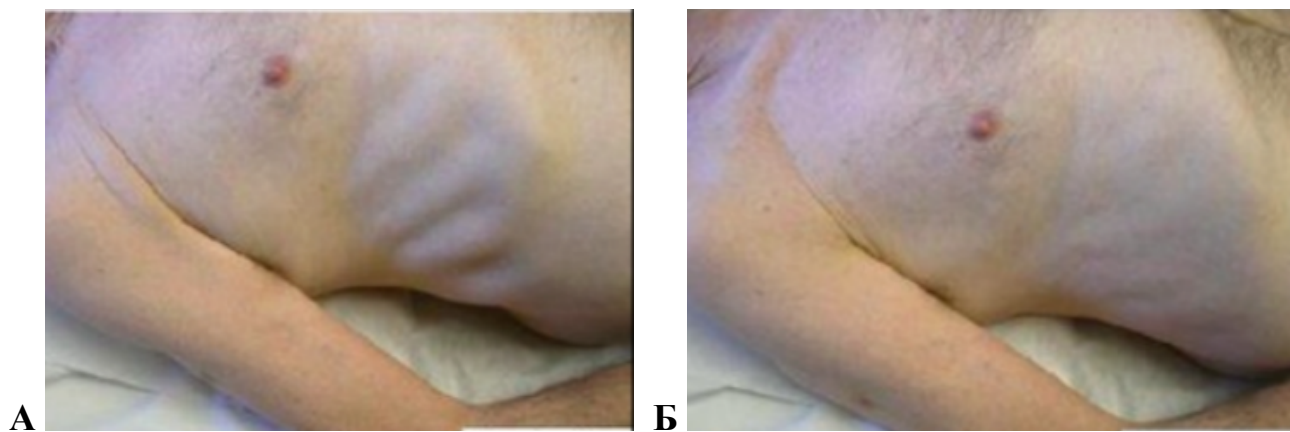
ПРИЛОЖЕНИЕ А

Рисунок А.1 – Участие дыхательной мускулатуры в акте дыхания на вдохе (А) и выдохе (Б)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Шкала Borg

Баллы	Субъективная оценка
0	Одышка вовсе отсутствует
0,5	Очень, очень легкая (едва заметная)
1	Очень легкая
2	Легкая
3	Умеренная
4	Отчасти тяжелая
5	Тяжелая
6	
7	Очень тяжелая
8	
9	Очень, очень тяжелая (почти максимальная)
10	Максимальная

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Шкала mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивных нагрузок
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дома, появляется при одевании и раздевании

ПРИЛОЖЕНИЕ Г



Рисунок Г.1 – Аппарат для оценки газового состава крови

ПРИЛОЖЕНИЕ Д



Рисунок Д.1 – Прибор для выполнения спирометрии