

На правах рукописи



Краснощекова Анна Павловна

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ярошецкий Андрей Игоревич

Официальные оппоненты:

Субботин Валерий Вячеславович - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», центр анестезиологии-реаниматологии, руководитель центра

Власенко Алексей Викторович - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, отделение анестезиологии-реанимации для больных хирургического профиля № 32, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится 26 декабря 2024 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.30 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу 101000, г. Москва, Сверчков переулок, д. 5, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

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

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Церетели Нино Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

У пациентов с COVID-19 возникает преимущественно острая гипоксемическая дыхательная недостаточность, которая характеризуется преимущественно моноорганной легочной дисфункцией и относительно низкой рекрутабельностью альвеол [L. Roesthuis, 2020; N. Sella, 2020; A.I. Yaroshetskiy, 2022], что обосновывает широкое использование неинвазивных методов респираторной поддержки. Эти методы включают в себя неинвазивную вентиляцию легких, высокопоточную оксигенотерапию через назальные канюли (ВПО) и обычную низкопоточную оксигенотерапию через назальные канюли, ороназальные маски или маски с расходным мешком в зависимости от желаемой фракции кислорода. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) стала одним из основных методов респираторной поддержки при острой дыхательной недостаточности, ассоциированной с COVID-19, как в отделении реанимации, так и вне его. Наблюдательные исследования и их мета-анализ показали её высокую эффективность при острой дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19, вне отделения интенсивной терапии (ОРИТ). Для проведения НИВЛ вне отделения ОРИТ применяют аппараты для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) с низкопоточным кислородом до 15 л/мин [G. Sammarota, 2021]. НИВЛ может улучшить исход и помочь избежать интубации трахеи, перевода на инвазивную вентиляцию легких и осложнений, связанных с ней. Однако эффективность НИВЛ при прогрессирующем ухудшении состояния пациента и дыхательной недостаточности остается невысокой, а пороговые точки для интубации трахеи неопределенными, равно как и эффективность НИВЛ у пациентов, которые уже получали обычный кислород или CPAP вне отделения интенсивной терапии и были переведены в ОРИТ из-за прогрессирования дыхательной недостаточности. Преимущества НИВЛ в ОРИТ в таких случаях менее очевидны [P.D. Wendel-Garcia, 2022]. Более того, НИВЛ может задержать интубацию трахеи и увеличить самоповреждение легких (P-SILI) [L. Weaver, 2021]. Степень легочного повреждения, которое может нанести НИВЛ, зависит от настроек аппарата неинвазивной вентиляции легких, интерфейса и исходного состояния легочной ткани, последний пункт особенно важен для пациентов с пневмонией и острым респираторным дистресс-синдром (ОРДС). Используя НИВЛ, сложнее добиться протективных параметров вентиляции легких по сравнению с инвазивной вентиляцией легких (ИВЛ), так как все вдохи, их глубину и частоту дыхания инициирует пациент. Данные о прогнозировании неэффективности НИВЛ на основании оценки биомеханики дыхания с учетом альвеолярного мертвого

пространства, работы вспомогательных дыхательных мышц и оценки респираторного паттерна пациента ограничены. Таким образом, прогнозирование неэффективности НИВЛ и предупреждение вентилятор-индуцированного и самоиндуцированного повреждения легких у пациентов во время проведения неинвазивной вентиляции легких остается сложной и еще нерешенной проблемой. Исследование было направлено на поиск предикторов неудачи НИВЛ на основании дынных биомеханики дыхания пациента и газообмена. В комплексном подходе мы использовали электроимпедансную томографию легких (ЭИТ) для поиска предикторов неудачи НИВЛ на основании данных зон перераздувания альвеол. При неблагоприятном исходе и переводе пациента на инвазивную вентиляцию легких мы оценивали биомеханику дыхания на основании статических петель «давление-объем».

Степень разработанности темы исследования

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

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

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

Цель и задачи исследования

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна

Впервые применен комплексный мониторинг физиологии дыхания и газообмена, включающий оценку оксигенации, вентиляции и биомеханики дыхания, и определены прогностические значения для неудачи неинвазивной вентиляции легких.

Впервые разработан алгоритм выявления маркеров неудачи неинвазивной вентиляции легких.

Впервые использована электроимпедансная томография (ЭИТ) для оценки вентилятор-индуцированного повреждения легких при неинвазивной вентиляции легких.

У пациентов с неудачей неинвазивной вентиляции легких впервые оценены показатели биомеханики дыхания, включающие оценку статических петель «давление-объем».

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Разработанные методы прогнозирования исходов неинвазивной вентиляции легких у пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью, ассоциированной с

COVID-19, были применены в отделении реанимации для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №4 г. Москвы.

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

1. Решение об интубации трахеи в случае неэффективности НИВЛ должно быть принято не позднее первых 48 часов НИВЛ на основании комплексной оценки газообмена и биомеханики дыхания, включающей неинвазивные методы (ROX-индекс, работу вспомогательных дыхательных мышц, капнографию) и инвазивные методы (индекс PaO_2/FiO_2 , объем альвеолярного мертвого пространства).
2. У пациентов с гипоксемической ОДН, связанной с COVID-19, можно прогнозировать неудачу неинвазивной вентиляции легких в течение первых 24 часов от ее начала на основании данных электроимпедансной томографии.
3. В случае неэффективности НИВЛ возможности инвазивной респираторной поддержки крайне ограничены ввиду низкой рекрутабельности альвеол и высокого риска вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Прогнозирование неудач неинвазивной вентиляции лёгких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19». и научные положения, представленные в ней, посвящены поиску предикторов неудачи неинвазивной вентиляции

легких для снижения риска развития вентилятор-индуцированного повреждения легких и самоповреждения легких пациентом, что полностью соответствует паспорту специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, пункты паспорта специальности 5. Разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний и 13. Методы и средства мониторинга, поддержания и протезирования жизнеобеспечивающих функций организма.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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

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

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

Личный вклад автора

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

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные методы прогнозирования исходов неинвазивной вентиляции легких у пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью, ассоциированной с COVID-19, были внедрены в рутинную практику отделения реанимации для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №4 и в учебный процесс кафедры пульмонологии Института клинической медицины им.Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) при изучении дисциплин Анестезиология и реаниматология и Пульмонология, читаемым студентам, аспирантам и врачам в рамках дополнительного постдипломного образования по направлениям подготовки 3.1.12. Анестезиология и реаниматология и 3.1.29. Пульмонология.

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

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

Автор приносит глубокую благодарность доктору медицинских наук А.И. Ярошецкому, руководству и сотрудникам Университетской клинической больницы №4, а также сотрудникам различных отделений и лабораторий УКБ №4 за помощь в проведении настоящих исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Представленное проспективное исследование было проведено в период с 1 октября 2020 по 31 мая 2021 года в отделении реанимации для пациентов с коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №4 г. Москвы. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерство здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 10-24 от 18.04.2024). Под наблюдением находились пациенты, поступившие за этот период времени в УКБ №4 с респираторной инфекцией, вызванной COVID-19 («Coronavirus disease 2019») (n=684), выбор когорты исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Выбор когорты исследования

Общий дизайн и методология исследования

В исследование были включены пациенты (n=80), поступившие в отделение реанимации с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом средней или тяжелой степени тяжести, ассоциированным с подтвержденной коронавирусной инфекцией, которые получали неинвазивную респираторную поддержку. Возраст включенных в исследование колебался от 44 до 85 ($70,1 \pm 11,2$), при этом большую часть пациентов (n=65) составляли лица пожилого и старческого возраста (60 лет и старше), преимущественно мужчины (n=45). Индекс массы тела (ИМТ) включенных в исследование пациентов колебался от 20,52 до 44,16 ($30,77 \pm 5,24$). 51% пациентов с ожирением составили мужчины (n=22) и 49% женщины (n=21). В нашей работе, мы проводили оценку пациентов по

шкале Хрупкости. 61,3% (n=49) имели 4 балла по шкале хрупкости, что означает, что у них были начальные признаки хрупкости, то есть они могли обходиться без посторонней помощи в повседневных делах, но их ежедневная активность была снижена из-за усталости в течение дня.

Обязательные критерии включения: подтвержденная инфекция COVID-19, возраст от 18 до 85 лет, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) средней или тяжелой степени тяжести, положительный двухчасовой тест переносимости НИВЛ. Дополнительные критерии (один или более) включения: выраженная усталость (субъективное ощущение диспноэ), чрезмерная видимая работа вспомогательных дыхательных мышц, оцененная по шкале Патрика 4 и более баллов, $SpO_2 < 92\%$ при использовании низкопоточной оксигенотерапии.

Пациенты исключались из исследования при наличии следующих критериев: беременность, первичные заболевания легких, такие как интерстициальные заболевания легких, фиброз, эмфизема легких, рак легких или метастазы рака в легкие, декомпенсация хронических заболеваний с внелегочными органами нарушениями (прогрессирование опухоли, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность), жизнеугрожающие аритмии и/или систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст. с признаками гипоперфузии, несмотря на вазопрессорную поддержку (норэпинефрин в дозе > 2 мкг/кг/мин) на момент поступления в реанимацию, нарушение сознания (менее 14 баллов по шкале Глазго) на момент поступления в реанимацию, нарушения глотания, обструкция верхних дыхательных путей.

Протокол исследования

До включения пациентов в исследование проводился двухчасовой тест оценки переносимости НИВЛ. Если результат теста был положительный и не было признаков ухудшения состояния после 2 часов НИВЛ, корректировали FiO_2 для достижения целевого SpO_2 более 92% и устанавливали минимальный уровень давления поддержки для достижения выдыхаемого дыхательного объема (V_{te}) менее 8 мл/кг ИМТ и индекса Тобина < 70 . После этого проводили следующие измерения в течение 10 минут наблюдения: средняя частота дыхания (RR), утечка воздуха, средний и максимальный выдыхаемый дыхательный объем (V_{te}), средний пиковый поток на вдохе (PIF), соотношение вдоха к выдоху (I/E), минимальное и максимальное время вдоха (T_i), SpO_2 с расчетом индекса ROX и работы вспомогательных дыхательных мышц по шкале Патрика, а также углекислый газ в конце выдоха ($P_{ET}CO_2$). Заключительная серия обследования включала измерения параметров дыхательного паттерна при более высоком (+4 см вод.ст.) и низком (-4 см вод.ст.) уровнях поддержки давлением – «проба давления на вдохе»: средний и максимальный дыхательный объем, средний пиковый поток на вдохе, средний и

максимальный дыхательный объем, средний пиковый поток на вдохе, среднее время вдоха, частота дыхания и средняя минутная вентиляция. Все измерения проводились на 1, 3, 5, 7, 10 и 14 дни. Мы ретроспективно рассчитали показатель НАCOR в те же дни. После респираторных измерений мы проводили анализ газов артериальной крови, рассчитывали соотношение артериального парциального напряжения кислорода к фракции кислорода на вдохе (P_{aO_2}/F_{iO_2}), альвеолярное мертвое пространство ($V_{D_{alv}}/V_T$) и вентиляционное соотношение (VR).

У части пациентов ($n=43$) мы использовали электроимпедансную томографию аппаратом PulmoVista 500 (Dräger, Германия). Мы производили расчет предполагаемой площади (пикселей) «здоровых» легких (S_{LUNG}), учитывая данные КТ и ИМТ пациента. Мы рассчитывали количество пикселей в фактических легких (S_{VENT}) и количество пикселей в белой зоне - области гиперинфляции (S_{HYPER}). После вычисляли долю «дышащих» легких ($A_{VENT} = S_{VENT}/S_{LUNG}$) и зону гиперинфляции ($Z_{HYPER} = S_{HYPER}/S_{VENT}$). Так же мы измеряли площадь в пикселях желтых зон - задержки вентиляции (S_{RVD}) и их долю по отношению к фактической площади легких ($Z_{HYPER} = S_{HYPER}/S_{VENT}$). Далее с помощью записанных видео мы оценивали продолжительность времени наличия белых зон (T_{HYPER}) и их продолжительность по отношению к вдоху (T_{HYPER}/T_{INSP}). Последним измерением было отношение площади белых зон к площади «здоровых легких» (Strain-vent-индекс = Z_{HYPER}/A_{VENT}).

У пациентов после неудачной НИВЛ в течение первых 24 часов после интубации измеряли давление плато и рассчитывали движущее давление при ступенчатом повышении уровня РЕЕР 8-10-12-14 см вод.ст. и ДО 6 мл/кг. Далее увеличивали дыхательный объем на +100 мл и +200 мл при РЕЕР 8 см вод.ст. После этого строили статическую петлю давление-объем при РЕЕР 5 и 14 см вод.ст. и отмечали: значения нижней точки перегиба (LIP), податливости линейной части кривой (Clin), верхней точки перегиба (UIP) и статической податливости (Cstat).

Статистическая обработка материала

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

значимым. Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics версии 27.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нереспираторные предикторы неудач НИВЛ

Частота неудач неинвазивной вентиляции легких составила 71,3% (n=57). Мы провели анализ данных для выявления причин неудач неинвазивной вентиляции легких. Исходные демографические данные всех пациентов в подгруппах с успехом НИВЛ и неудачей НИВЛ приведены в Таблице 1. Пациенты с последующей неудачей НИВЛ на момент включения были старше 62 (58,0-71,0) лет в группе успеха и 73 (66,5-81,5) лет в группе неудачи НИВЛ (p=0,005), они имели более высокий балл по шкале хрупкости 4 (4-4) балла в группе неудачи и 3 (3-4) в группе успеха (p=0,001). Пациенты, имевшие более длительную продолжительность заболевания до госпитализации в УКБ№4 15 (10,5-20,0) дней болезни в группе неудачи и 11 (8-14) дней в группе успеха НИВЛ (p=0,005). У пациентов из группы неудачи время от госпитализации в стационар до перевода в отделение реанимации составило 8,5 (4,0-13,0) дней, против 4 (1,0-6,0) дней в группе успеха НИВЛ (p=0,007). Пациенты в группе неудачи НИВЛ чаще получали СРАР-терапию за пределами отделения интенсивной терапии (38,6% против 8,7% p=0,008). Индекс массы тела, пол пациентов, а также сопутствующие заболевания не различались между группами успеха и неудачи неинвазивной вентиляции легких и не влияли на прогноз. При поступлении в отделение реанимации измерялись лабораторные показатели: пациенты в группе неудачи НИВЛ имели более низкие показатели лимфоцитов 0,4 (0,2-0,7) $10^9/л$, против 0,7 (0,5-0,8) $10^9/л$ в группе успеха (p=0,008), а также более высокий уровень креатинина 92,2 (80,4-112,1) мкмоль/л, против 75,3 (68,8-89,0) мкмоль/л (p=0,002). Остальные лабораторные показатели не различались между группами. У пациентов в группе неудачи НИВЛ был больший процент поражения легочной ткани 86,0 (76,5-91,5) % по сравнению с 75,0 (70,0-86,0) % в группе успеха (p=0,003). Однако процент консолидации легочной ткани не имел статистически значимого различия между группами: 7,0% и 4,0%.

Респираторные предикторы неудач НИВЛ

PaO_2/FiO_2 соответствовал среднетяжелому и тяжелому ОРДС в группе неудачи НИВЛ 90,0 (69,9-120,1) мм рт. ст. и 130,8 (92,0-230,0) мм рт. ст. в группе успеха НИВЛ (p<0,001) и рос на протяжении всего лечения в группе успеха, Рисунок 2. ROC-анализ показал, что PaO_2/FiO_2

<112 мм рт.ст. (Чувствительность 85%, Специфичность 83%, площадь под кривой 0,90 (95% ДИ 0,93-0,97), $p < 0,001$) на 3-й день будет предиктором неудачи НИВЛ.

Таблица 1 - Демографические данные в первый день поступления в ОРИТ

	Все пациенты (n=80)	Удача НИВЛ (n=23)	Неудача НИВЛ (n=57)	p
Демографические данные				
Возраст, годы	71,5 [62,0-80,0]	62,0 [58,0-71,0]	73,0 [66,5-81,5]	0,005
Мужчины, n (%)	54 (56,3)	12 (52,2)	33 (57,9)	0,412
ИМТ, кг/м ²	30,1 [26,9-33,5]	31,1 [26,9-35,3]	30,1 [27,0-33,2]	0,404
Клиническая Шкала Хрупкости, баллы	4 (3-4)	3 (3-4)	4 (4-4)	0,001
День болезни на момент поступления в ОРИТ, дни	14,0 [9,3-18,0]	11,0 [8,0-14,0]	15,0 [10,5-20,0]	0,005
День от госпитализации до поступления в ОРИТ и начала НИВЛ, дни	6,0 [2,0-12,0]	4,0 [1,0-6,0]	8,5 [4,0-13,0]	0,007
СРАР вне ОРИТ, n (%)	24 (30,0)	2 (8,7)	22 (38,6)	0,008

Частота дыхательных движений, будучи довольно высокой, не различалась в первый день между группами успеха и неудачи, достоверные отличия были получены на 3 день НИВЛ 25,0 (19,0-27,0) в группе успеха и 30,0 (25,0-32,0) в группе неудачи ($p < 0,001$), и в последний день 23,0 (19,0-25,0) в группе успеха, 28,0 (25,0-33,5) в группе неудачи ($p < 0,001$), Рисунок 3. Снижение частоты дыхания в минуту было ассоциировано с благоприятным прогнозом. ROC-анализ показал, что частота дыхания более 26 раз в минуту через 48 часов НИВЛ будет предиктором плохого прогноза (Чувствительность 61%, Специфичность 73,9%, площадь под кривой 0,74 (95% ДИ 0,63-0,86)), $p < 0,0001$.

ROX индекс вычисляется как $SpO_2/FiO_2/ЧДД$. Он показал хорошую прогностическую значимость и достоверные отличия с первого по последний день исследования, Рисунок 4. ROX индекс может лучше отражать газообмен пациента, включая в себя как оксигенацию так и выведение углекислоты (частоту дыхания).

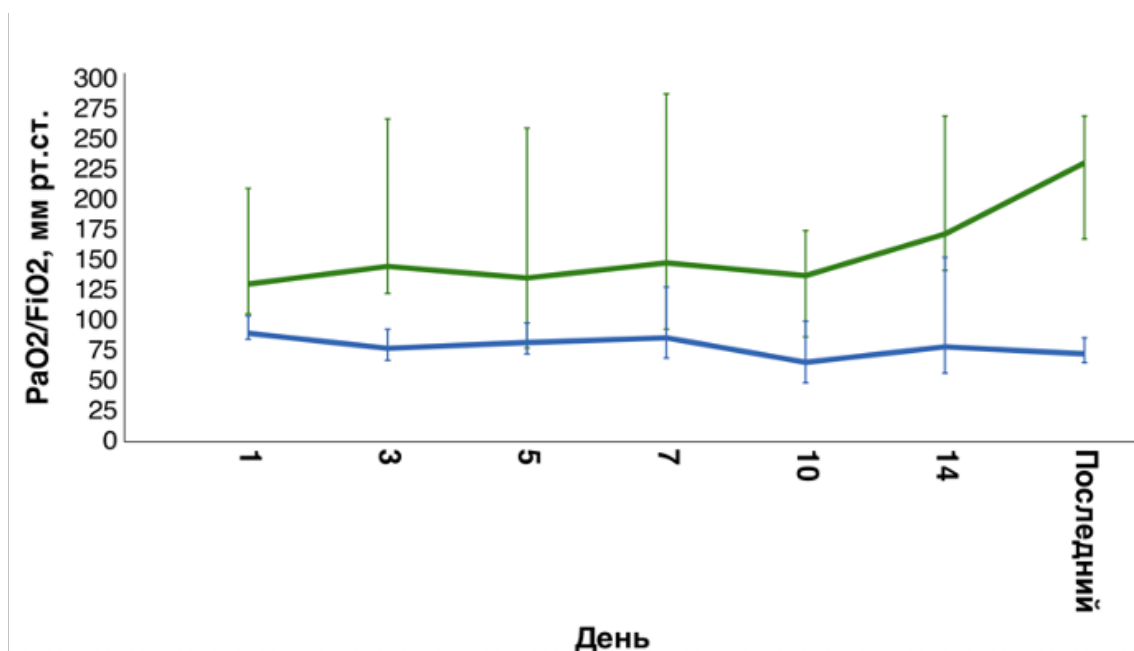


Рисунок 2 - Динамика изменения PaO₂/FiO₂ по дням

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

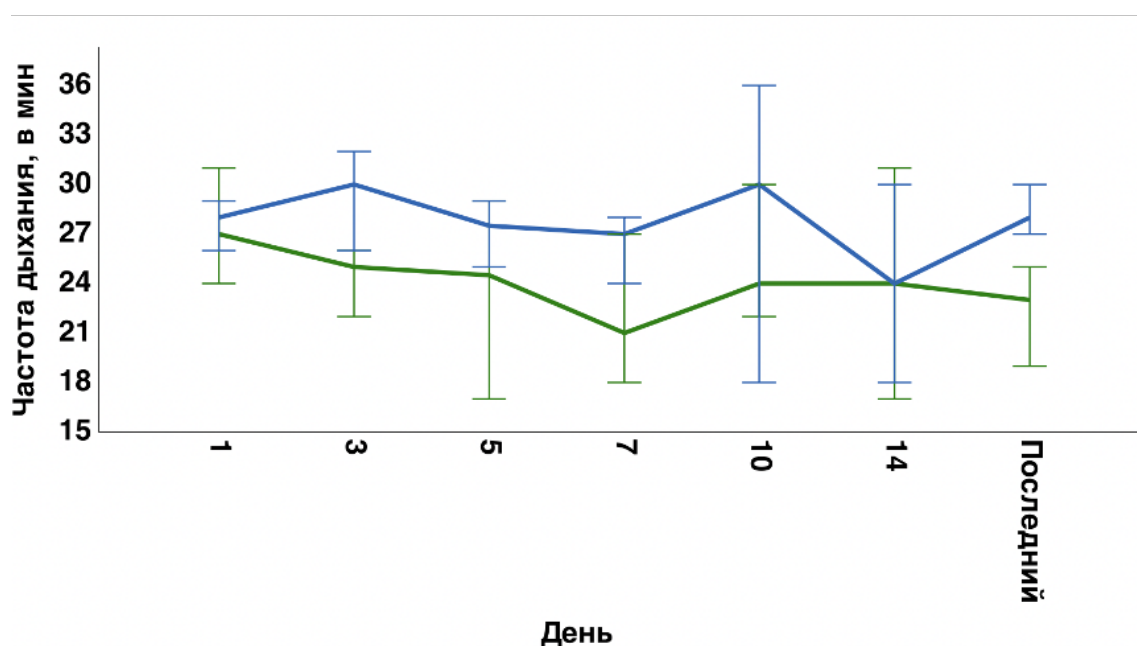


Рисунок 3 - Динамика изменения частоты дыхательных движений по дням

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

Чем ниже ROX индекс, тем выше риск неудачи НИВЛ и перевода на инвазивную вентиляцию легких. ROC-анализ показал, что если ROX индекс < 5.02 (Чувствительность 78%, Специфичность 83%, площадь под кривой 0,89 (95% ДИ 0,81-0,97), p<0,001) через 48 часов от начала НИВЛ, это будет предиктором неблагоприятного прогноза. SpO₂/FiO₂ не уступает ROX

индексу по прогностической значимости, но его вычисление более простое, так как не нужно считать частоту дыхания.

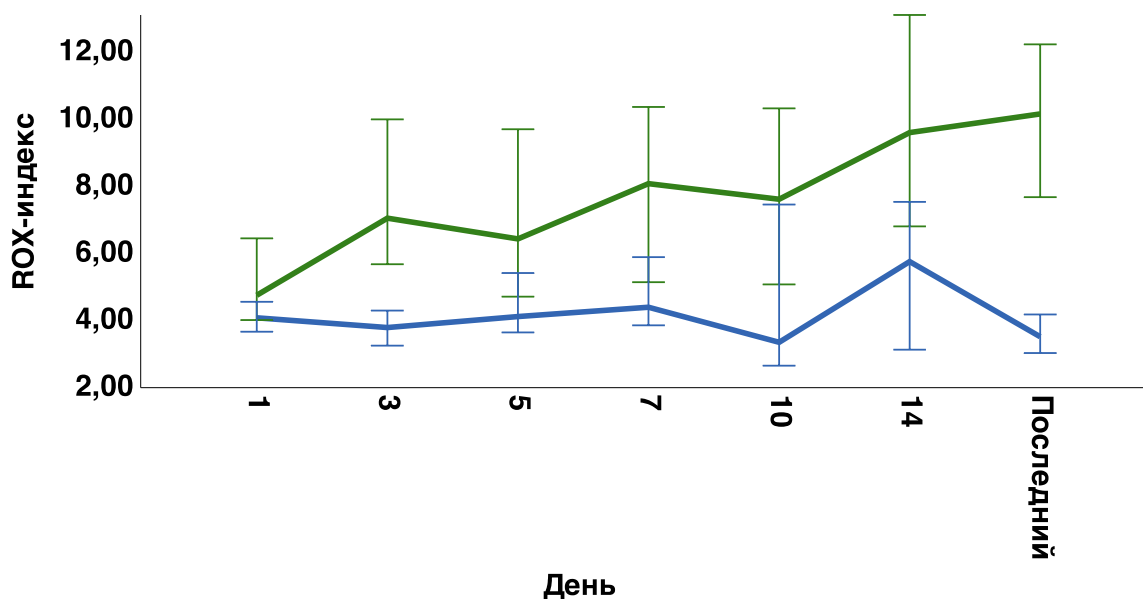


Рисунок 4 - Динамика изменения ROX индекса по дням

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

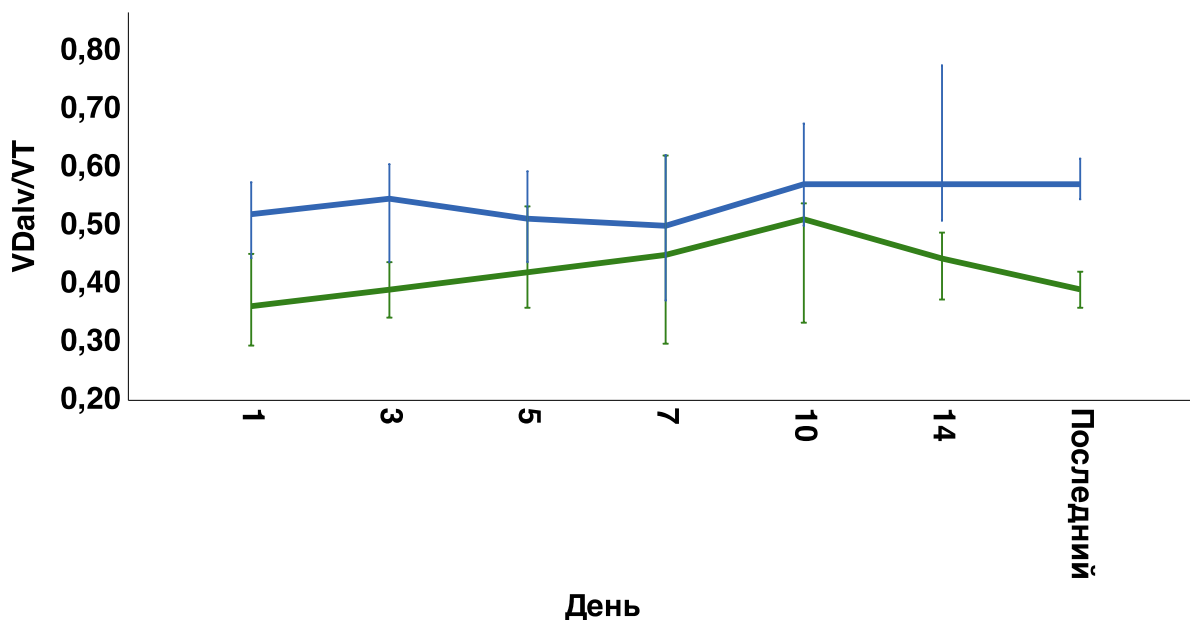


Рисунок 5 - Динамика изменения VDalv/VT по дням

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

Альвеолярное мертвое пространство различалось уже в первый день НИВЛ между группами успеха и неудачи, Рисунок 5. ROC-анализ показал, что если VDalv/VT более 0,43

(Чувствительность 70%, Специфичность 70%, площадь под кривой 0,78 (95% ДИ 0,68-0,90), $p < 0,0001$) через 48 часов от начала НИВЛ, это будет предиктором неблагоприятного прогноза.

Отношения шансов для этих переменных для прогнозирования неудачи НИВЛ составили: 16,9 для индекса ROX $< 5,02$ (95% ДИ 4,6–62,4), $p < 0,001$; 21,0 для $PaO_2/FiO_2 < 112$ мм рт.ст. (95% ДИ 5,6–78,3), $p < 0,001$; 9,9 для $PETCO_2 < 19,5$ мм рт.ст. (95% ДИ 2,8–35,0) $< 19,5$ мм рт.ст., $p < 0,001$; 21,0 для оценки шкалы Патрика ≥ 2 (95% ДИ 5,6–78,3) 95%, $p < 0,003$; 5,5 для $VD_{alv}/V_t > 43\%$ (95% ДИ 2,1–20,1), $p < 0,001$ и 4,4 для ЧДД > 27 (95% ДИ 1,4–13,6), $p < 0,001$,
Рисунок 6.

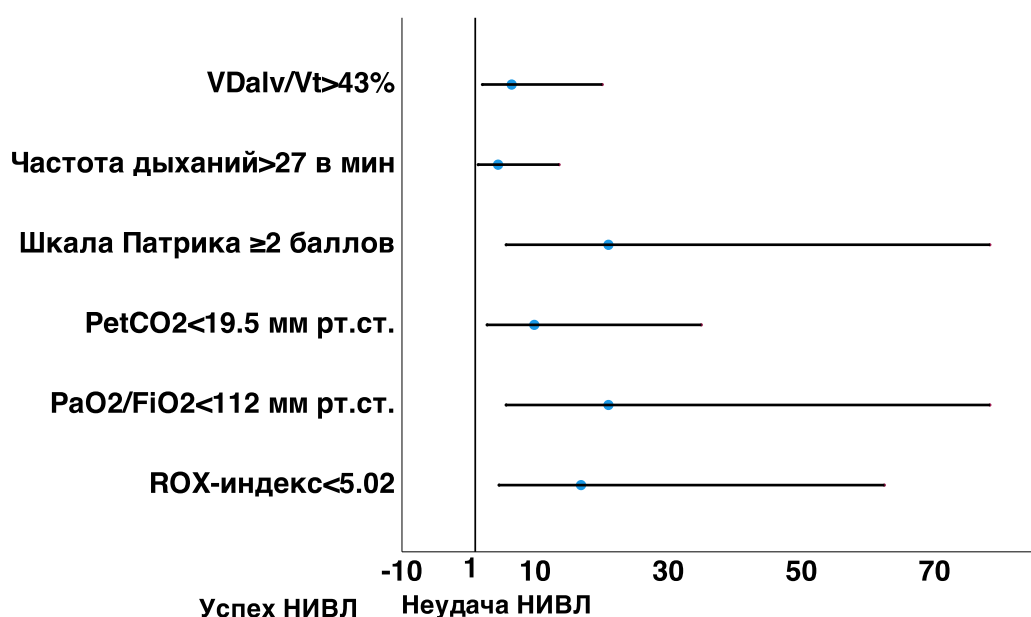


Рисунок 6 - Прогнозирование неудачи НИВЛ через 48 часов на основе параметров газообмена и дыхательного паттерна (отношения шансов)

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

Мы не обнаружили крупных статистически значимых различий в биомеханике дыхания, измеренной аппаратом НИВЛ, между группами успеха и неудач НИВЛ, за исключением ряда параметров. Давление поддержки было ниже в группе успеха в последний день проведения НИВЛ 7,0 (5,0-9,0) и 11,0 (8,0-12,0), ($p < 0,001$) соответственно, это имеет физиологическое обоснование, так как эти пациенты были переведены на низкопоточную оксигенотерапию на следующий день и, соответственно, не нуждались в высоком давлении поддержки.

Выдыхаемые дыхательные объемы (V_{te}) не различались между группами во всех точках исследования. Максимальное и минимальное время вдоха (T_i) различалось между группами на 3-й и последний день НИВЛ и было короче в группе неудачи НИВЛ.

Мы провели анализ изменения пикового потока в динамике при исходном уровне давления поддержки, установленном выше положительного давления в конце вдоха, Рисунок 7. Рост пикового потока вдоха в динамике стал предиктором неблагоприятного прогноза НИВЛ.

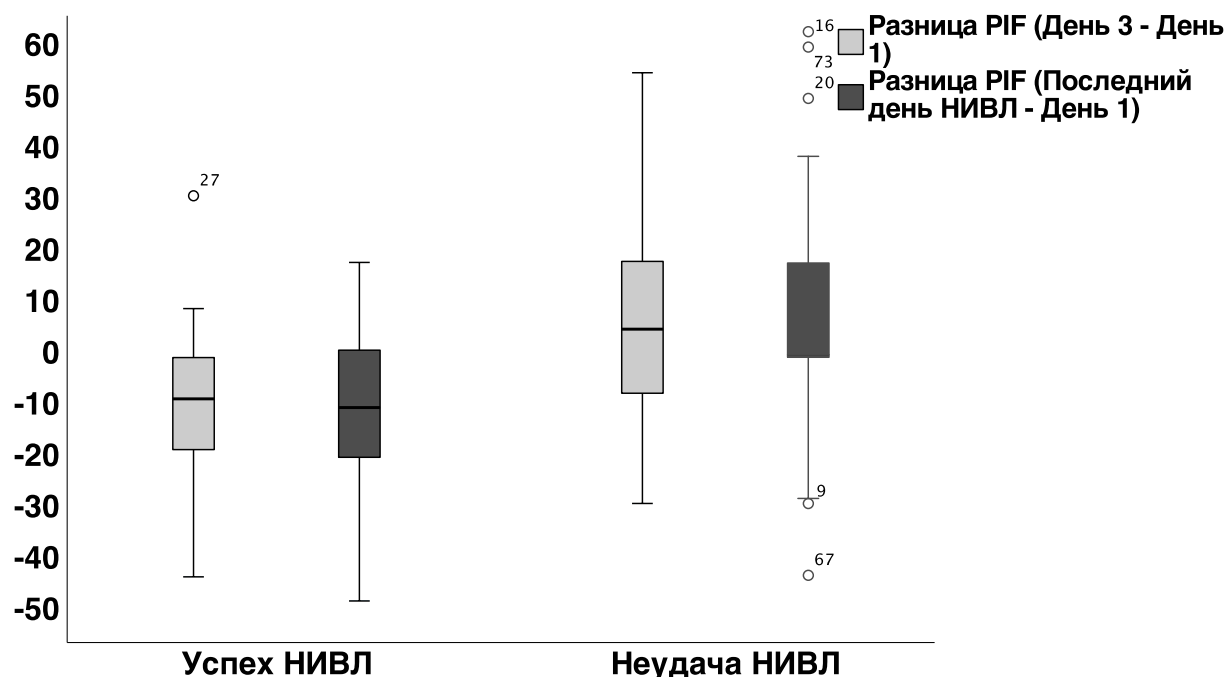


Рисунок 7 - Изменение пикового потока вдоха между первым и третьим, а также между первым и последним днем НИВЛ в группах успеха и неудачи

Примечание- данные представлены в виде медиан и 95% доверительных интервалов. Серым цветом обозначена разница пиковой скорости вдоха в течение первых 48 часов НИВЛ, черным цветом - между первым и последним днем НИВЛ.

Электроимпедансная томография легких

Электроимпедансная томография легких может служить предиктором неудачи неинвазивной вентиляции легких уже с первого дня, если процент зон предполагаемой гиперинфляции, зон с наивысшим импедансом (Z_{HYPER}), будет более 35,2% от доли вентилируемых легких. Данные по зонам интереса представлены на Рисунке 8. Разработанный нами Strain-vent индекс - отражает отношение площади гиперинфляции к площади «здоровых легких» показал хорошую эффективность для прогнозирования неудачи НИВЛ уже с первого дня и составил 55,6 (37,2-62,4) в группе неудачи и 27,6 (22,0-48,6) в группе успеха НИВЛ ($p=0,005$) и 57,9 (42,4-68,8) в группе неудачи, 6,9 (16,4-37,2) в группе успеха НИВЛ в последний день ($p<0,0001$). Чем выше Strain-vent-индекс, тем хуже прогноз НИВЛ. Мы провели ROC-анализ. Если Strain-vent-индекс $> 45,0$ в первый день НИВЛ, то (Чувствительность 65%,

Специфичность 78%, площадь под кривой 0,81 (95% ДИ 0,65-0,97)), ($p=0,005$) это будет предиктором неудачи. В последний день НИВЛ Strain-vent-индекс $> 39,7$ (Чувствительность 85%, Специфичность 89%, площадь под кривой 0,92 (95% ДИ 0,84-1,00)), ($p<0,0001$) будет прогнозировать неудачу НИВЛ.

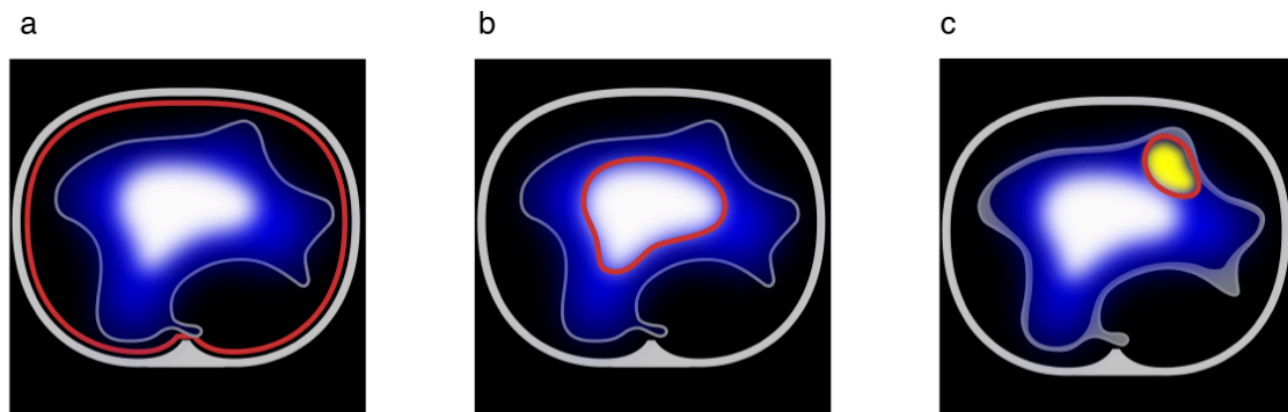


Рисунок 8 - Электроимпедансная томография, изображение

Примечание - а - предполагаемая площадь легких (SLUNG) — черная, синяя и белая зоны внутри красной линии; площадь вентиляции (SVENT) — синяя и белая зона внутри светло-серой линии; b - площадь перераздувания (SHYPER) — белая зона; с - зона задержки вентиляции (SRVD) — желтая зона

Оценка биомеханики респираторной системы после неудачи НИВЛ у интубированных пациентов

Мы выявили низкую рекрутабельность альвеол, о чем свидетельствовало отсутствие нижней точки перегиба у подавляющего большинства интубированных пациентов и снижение податливости респираторной системы при увеличении уровня РЕЕР выше 10 см вод.ст.

Также мы обнаружили высокий риск перераздувания уже открытых альвеол (волюмотравма/strain) уже при величине РЕЕР в 5 см вод.ст. и рекомендованном международными клиническими рекомендациями дыхательном объеме около 6 мл/кг идеальной массы тела, о чем свидетельствовало наличие верхней точки перегиба у 75,4% пациентов при РЕЕР 5 см вод.ст. и рекомендованном дыхательном объеме, появляющейся лишь при небольшом превышении величины рекомендованного дыхательного объема.

Перераздувание альвеол становилось неминуемым при каждом вдохе при величине РЕЕР 14 см вод.ст., так как верхняя точка перегиба возникала при величине дыхательного объема ниже рекомендованного у 87,7% интубированных пациентов, Таблица 2.

Таблица 2 - Движущее давление и статическая податливость у интубированных пациентов при увеличении уровня РЕЕР

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

при применении рекомендованных и апробированных в мультицентровых клинических исследованиях величинах дыхательного объема и РЕЕР 14 см вод.ст., величина которого также была использована во многих клинических исследованиях у пациентов с COVID-19. И даже при «низком» уровне РЕЕР 5 см вод.ст. мы выявили перераздувание альвеол при рекомендованном уровне дыхательного объема у 75% пациентов.

Для уменьшения риска вызванного пациентом самоповреждения легких на фоне проведения неинвазивной вентиляции легких необходимо как можно раньше найти временную точку ее неэффективности для своевременного начала инвазивной ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов и глубокой седации для контроля за повреждением легких. Для выявления таких предикторов мы использовали как простые клинические маркеры (частоту дыхания, работу вспомогательных дыхательных мышц, насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру), так и более сложные физиологические методы: расчет индекса P_{aO_2}/F_{iO_2} , альвеолярного мертвого пространства, измерение параметров респираторного паттерна - потока, дыхательного объема, времени вдоха. В дополнение к этому мы впервые использовали электроимпедансную томографию легких как инструмент прогноза неудач НИВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН, при помощи которой впервые показали прогностическую значимость площади зон перераздувания альвеол и времени перераздувания альвеол по отношению к дыхательному циклу.

В результате исследования нами были выявлено, что в первые сутки от начала НИВЛ мы не можем прогнозировать неудачу НИВЛ при помощи используемых рутинно в клинике физиологических методов, однако, электроимпедансная томография позволяет прогнозировать ее на основании наличия большой площади перераздувания альвеол и времени перераздувания по отношению к дыхательному циклу. Применяемые рутинно клинические и физиологические исследования смогли достаточно точно прогнозировать неудачу НИВЛ только через 48 часов от ее начала, и наиболее точными среди них оказались такие простые инструменты, как умеренная работа вспомогательных мышц шеи, ROX-индекс и частота дыхания. Мы впервые применили и валидировали шкалу работы дыхательных мышц (шкала Патрика) у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 и разработали алгоритм диагностики неэффективности НИВЛ.

Таким образом, в результате работы мы показали возможность применения НИВЛ у пациентов с COVID-19 и тяжелой степенью гипоксемии на фоне высокого риска развития нозокомиальной пневмонии и неблагоприятного исхода в случае интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ (иммуносупрессия, пожилой и старческий возраст, хрупкость

пациента) и нашли физиологические предикторы ее неудачи, которая ассоциирована с вызванным пациентом самоповреждением легких. Наша работа ставит под сомнение успех ранней интубации трахеи у пациентов с COVID-19 в качестве терапии первой линии и дает алгоритм для правильного применения НИВЛ у этой категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Прогнозировать неэффективность НИВЛ у пациентов, которые не ответили на стандартную оксигенотерапию или СРАР и были переведены в ОРИТ, следует не позднее 48 часов от начала НИВЛ на основании следующих показателей газообмена: ROX-индекс $< 5,02$, $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 112$ мм рт. ст., $P_{Et}CO_2 < 19,5$ мм рт. ст. и $V_{Dalv}/V_t > 43\%$.
2. Прогнозировать неэффективность НИВЛ у пациентов, которые не ответили на стандартную оксигенотерапию или СРАР и были переведены в ОРИТ, следует не позднее 48 часов от начала НИВЛ на основании следующих показателей биомеханики дыхания: частота дыхания > 27 в минуту, оценка по шкале Патрика ≥ 2 (слабовыраженная работа шейных дыхательных мышц), увеличение пиковой скорости вдоха или укорочение времени вдоха от исходной, минутная вентиляция $> 15,4$ л/мин.
3. При выборе НИВЛ в качестве терапии гипоксемической ОДН при COVID-19 следует учитывать, что неудачи НИВЛ будут выше у пожилых и/или ослабленных пациентов, при более длительном течении COVID-19 до начала НИВЛ и у пациентов, которые не реагировали на СРАР или низкопоточную оксигенотерапию вне отделения интенсивной терапии.
4. Прогнозировать неудачу НИВЛ возможно уже в первые сутки от начала НИВЛ по данным электроимпедансной томографии на основании отношения площади гиперинфляции к площади вентиляции ($Z_{HYPER} > 39,7\%$), а также разработанного Strain-Vent индекса ($> 55,6$).
5. При неудаче НИВЛ у интубированных пациентов с COVID-19-ассоциированной дыхательной недостаточностью терапевтические возможности инвазивной вентиляции легких крайне ограничены, так как отмечена низкая рекрутабельность альвеол и существует высокий риск перераздувания уже открытых альвеол (волюмотравма/strain), который возникает уже при величине РЕЕР в 5 см вод.ст. и рекомендованном международными клиническими рекомендациями дыхательном объеме около 6 мл/кг идеальной массы тела; перераздувание альвеол становится неминуемым при каждом вдохе при величине РЕЕР 14 см вод.ст..

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенных исследований сформулированы следующие практические рекомендации:

1. Если пациент не нуждался в экстренной интубации трахеи после поступления в ОРИТ, то в первые сутки проведения НИВЛ для прогноза ее неудачи следует использовать электроимпедансную томографию с оценкой отношения площади гиперинфляции к площади вентиляции (Z_{HYPER}), а также разработанного Strain-Vent индекса - при увеличении (Z_{HYPER})>39,7% или при увеличении Strain-Vent индекса >55,6 рассмотреть необходимость начала инвазивной ИВЛ.

2. Если пациент не нуждался в экстренной интубации трахеи после поступления в ОРИТ, то через 48 часов от начала НИВЛ следует оценить параметры газообмена (ROX-индекс, PaO_2/FiO_2 , ЧД, $P_{ET}CO_2$ и VD_{alv}/V_t) и биомеханики дыхания (оценка работы вспомогательных дыхательных мышц по шкале Патрика, пиковая скорость потока на вдохе, минутная вентиляция).

3. При снижении ROX-индекса < 5,02, PaO_2/FiO_2 <112 мм рт.ст., $P_{ET}CO_2$ <19,5 мм рт. ст, сохранении работы вспомогательных дыхательных мышц шеи, частоты дыхания выше 27 в минуту, VD_{alv}/V_t >43%, минутной вентиляции > 15,4 л/мин или увеличении пикового инспираторного потока от исходного следует рассмотреть необходимость начала инвазивной ИВЛ.

4. При неудаче НИВЛ у интубированных пациентов следует оценить рекрутабельность альвеол и пределы безопасного дыхательного объема, измеряя движущее давление на разных уровнях РЕЕР в диапазоне от 5 до 14 см вод.ст. и при увеличении дыхательного объема на 100 и 200 мл. Увеличение движущего давления при увеличении РЕЕР будет свидетельствовать о перерастяжении уже раздутых альвеол.

5. После интубации трахеи у пациентов после неудачи НИВЛ следует использовать РЕЕР не выше 10 см вод.ст. и дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела и даже ниже, чтобы минимизировать волюмотравму и перерастяжение альвеол, которые возникают каждый вдох.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль электроимпедансной томографии в прогнозировании неудач неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19-ассоциированной гипоксемической острой дыхательной недостаточностью: проспективное наблюдательное исследование / **А.П. Краснощекова**, А.И. Ярошецкий, Т.С. Серкова, [и др.] // **Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова**. - 2024. - №27. - С. 62–72. [**Scopus**].
2. Potential for the lung recruitment and the risk of lung overdistension during 21 days of mechanical ventilation in patients with COVID-19 after noninvasive ventilation failure: the COVID-VENT observational trial / A.I. Yaroshetskiy, S.N. Avdeev, M.E. Politov, P.V. Nogtev, V.G. Beresneva, Y.D. Sorokin, V.D. Konanykhin, **A.P. Krasnoshchekova**, [et al.] // **BMC Anesthesiol.**- 2022. - Vol. 22. - №59. - P. 1-13 [**Scopus**].
3. Breathing pattern, accessory respiratory muscles work, and gas exchange evaluation for prediction of NIV failure in moderate-to-severe COVID-19-associated ARDS after deterioration of respiratory failure outside ICU: the COVID-NIV observational study / A.I. Yaroshetskiy, Z.M. Merzhoeva, N.A. Tsareva, N.V. Trushenko, G.S. Nuralieva, V.D. Konanykhin, **A.P. Krasnoshchekova**, [et al.] // **BMC Anesthesiol.** - 2022. - Vol. 22. - №307. - P. 1-14 [**Scopus**].
4. Higher PEEP in intubated COVID-19-associated ARDS patients? We are not sure / A.I. Yaroshetskiy, G.S. Nuralieva, **A.P. Krasnoshchekova**, [et al.] // **Crit Care.** - 2022. - Vol. 26. - №327. - P. 1-3 [**Scopus**].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ - индекс массы тела

КТ - компьютерная томография

НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких

ОДН - острая респираторная недостаточность

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ЭИТ - электроимпедансная томография

ЭКМО - экстракорпоральное мембранное оксигенация

ЧДД - частота дыхания

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

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

FiO₂ (inspiratory fraction of oxygen) - доля вдыхаемого кислорода

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

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

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

PIF (peak inspiratory flow) - пиковый вдохной поток

ROC (receiver operator curve) - кривая рабочих характеристик приёмника

SpO₂ (peripheral oxygen saturation) - периферическое насыщение кислородом

T_i (inspiratory time) - время вдоха

V_{Dalv}/V_T (alveolar dead space) - альвеолярное мертвое пространство

VR (ventilatory ratio) - вентиляционное соотношение

V_T (tidal volume) - дыхательный объем

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