

Кучеренко Елена Александровна

**ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА И НАПРАВЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г.Донецк.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Колесников Андрей Николаевич**

Официальные оппоненты: **Баутин Андрей Евгеньевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лаборатории анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» МЗ РФ;

Афончиков Вячеслав Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, руководитель Клинического центра анестезиологии и реаниматологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» МЗ РФ.

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.**

Защита состоится « 16 » декабря 2022 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: г. Донецк, пр. Ленинский, 47 (поликлиника ИНВХ им В.К.Гусака) Тел. факс: +38 (062). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан « » _____ 2022 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 01.012.04

Д.М.Н., доцент

Е.Р.Балацкий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Главной проблемой для врача анестезиолога-реаниматолога является вопрос выживаемости пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Один из наиболее тяжелых контингентов, это пациенты с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) различного генеза. Невзирая на существующие протоколы по лечению внебольничной пневмонии (Клинические рекомендации: «Внебольничная пневмония у взрослых» (25.08.2021) – Утверждены Минздравом РФ), новой коронавирусной инфекции («Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»), летальность пациентов довольно высока. Пациенты с острыми отравлениями, осложненные пневмониями являются наиболее многочисленными для ОИТ, при этом, длительность нахождения в стационаре и летальность их невысоки, на фоне применения протокола лечения острых отравлений (Приказ от 15 ноября 2012 г. n 925н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями»). Исходя из этого, гипотезой работы является то, что причина неудовлетворительных результатов лечения пациентов с ОДН может быть неадекватная индивидуальная реакция организма на инфекцию, интоксикацию и ИТ, которую определяет общий адаптационный синдром. Общий адаптационный синдром - совокупность адаптационных реакций человека, возникающих на значительные по силе и продолжительности неблагоприятные воздействия – стрессоры (инфекция, резкие изменения температуры, физическая и психическая травма, кровопотеря, ионизирующее излучение, и др.) (Барабой В.А., и др., 1992; Sandor Szabo, 2015). Термин введен учёным Гансом Селье в 1936 году (Горизонтов П.Д., 1981). В развитии адаптационного синдрома выделяют 3 стадии: стадия тревоги, стадия резистентности и стадия истощения, в которой организм не способен справиться со стрессором, в результате чего развивается переход адаптивной стресс-реакции в «болезни адаптации» (Г. Селье, 1960; 1998; C.F. Manso, 1997). Болезни адаптации - это заболевания, возникающие в результате несовершенства механизмов общего адаптационного синдрома (ОАС), это результат или недостаточного стрессового ответа или продолжительной и выраженной гиперфункции стрессовых механизмов. Условием возникновения заболевания и серьезного его течения является, по Г.Селье, "истощение механизмов защиты". Одним из проявлений «болезни адаптации», согласно Г. Селье, является развитие ОДН, например, при внегоспитальной пневмонии (ВГП), которая характеризуется высокой летальностью в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и составляет до 40% (Johnstone J. at al., 2013). Первичным патологическим механизмом является отек альвеол и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, приводящих к развитию гиперкапнии, (Donowitz GR. At al., 2010; Chaudhuri N. At al., 2007; Lionel A. Mandell, 2015). Главным методом ИТ ВГП является кислородная поддержка, в том числе высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких (Cutuli, Salvatore Lucio at al.,

2021; Yanling Zhang et al., 2012). Также, проявлением «болезни адаптации» можно считать развитие тяжелой острой дыхательной недостаточности на фоне новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая на сегодняшний день занимает лидирующие позиции по летальности в ОИТ и составляет 59,9% (И.Б.Заболотских, 2021). У 15% пациентов с НКИ требуется проведение кислородной поддержки, а у 5% развивается крайне тяжелое-критическое течение заболевания, включая острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), сепсис, шок или полиорганную недостаточность (Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2020). ОДН на фоне НКИ характеризуется хорошей переносимостью гипоксемии (William Ottestad, 2021; Gattinoni L. et al., 2020; Xie J. et al., 2020) и гиперперфузией вовлеченных в воспалительный процесс альвеол. Главной особенностью патологического процесса является развитие микро- и макрососудистого тромботического синдрома (васкулитоподобный синдром), повышение проницаемости эндотелия, развитие эндотелиальной дисфункции (F.A. Klok et al., 2020; Kritas S.K. et al., 2020), и нарушение свертывания крови. Несмотря на известный патогенез, летальность пациентов при НКИ значительно выше, чем при ВГП и ОРДС невирусного генеза, что ставит перед исследователями задачу выяснения причин такой разницы и разработки научно-обоснованных подходов в ИТ с позиции неадекватной индивидуальной реакции. Пациенты с острыми отравлениями стабильно составляют до 30% всех пациентов в ОИТ, и тяжесть их состояния зачастую связана также с ОДН, но другого генеза (аспирационная пневмония и ОРДС). Поэтому, учитывая летальность (до 41,6%) (К.В. Музуров, 2016), также целесообразно рассмотреть эту группу пациентов в контексте ОАС. С целью коррекции гиперкапнии, гипоксемии и купирования токсического отека головного мозга также требуется проведения оксигенотерапии (низкопоточная оксигенотерапия, ИВЛ) в качестве доставки/потребления кислорода тканями и органами. При анализе литературы обращает на себя внимание, что невзирая на весь огромный потенциал диагностической базы (исследование эндотелия, определение ряда интерлейкинов, компьютерная томография органов грудной клетки и др.), проблема далека от решения, так как исследование в ординарных отделениях ИТ и использование этих методик практически невозможно, вследствие трудоемкости, высокой стоимости и невозможности выполнения по состоянию пациента. В связи с этим, на современном этапе в Европе и Российской Федерации интерес врачей анестезиологов-реаниматологов прикован к простым индексам, которые являются расчетными и прогностически надежными, и возможными для применения возле пациента без дополнительного оборудования. К таким индексам относятся отношение нейтрофилов к лимфоцитам (Liu et al., 2020; Dragan Djordjevic, 2018), моноцитов к лимфоцитам (Dragan Djordjevic, 2018), лимфоцитов к моноцитам (Stefan Diem, 2017; Dragan Djordjevic, 2018), тромбоцитов к лимфоцитам (Stefan Diem, 2017; Dragan Djordjevic, 2018), индекс Гаркави (А.Р. Сакович, 2012). Невзирая на имеющуюся погрешность до 20%, имеется возможность исследования индексов центральной гемодинамики (общее периферическое

сосудистое сопротивление, минутный объем крови, ударный объем), так как они дают возможность препятствовать ятрогенным осложнениям в ОИТ. Следовательно, остается открытым вопрос почему пациенты в ОИТ с ОДН различного генеза, несмотря на проводимую терапию выживают, а некоторые из них умирают? Очевидно, актуальным является выявление связи показателей летальности у пациентов в ОИТ с ОДН различного генеза.

Степень разработанности темы:

Существующие клинические рекомендации по терапии НКИ, ВГП и острых отравлений не учитывают индивидуальные реакции организма, в связи с чем, результаты лечения остаются неудовлетворительными. Очевидно, становится необходимой вариативность ИТ с целью снижения риска летального исхода у пациентов с ОДН различного генеза в ОИТ, в дополнение к существующим протоколам лечения.

Связь работы с научными программами, темами: диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и является фрагментом межкафедральной НИР на тему: «Изучение девиации адаптационных механизмов в норме и при критических состояниях, разработка стратегии персонализированной медицины» (Шифр УН 20.01.01), (руководитель – д.мед.н., профессор Колесников Андрей Николаевич; ответственный исполнитель - Кучеренко Елена Александровна); фрагментом межкафедральной НИР на тему «Индивидуальная (персонализированная) коррекция интенсивной терапии с помощью медицинской экспертной системы у пациентов с острой и хронической церебральной недостаточностью различного генеза» (Шифр УН 21.01.08).

Цель: снизить риск летального исхода у пациентов с острой дыхательной недостаточностью путем разработки диагностики общего адаптационного синдрома и направлений интенсивной терапии.

Задачи:

1. Выявить различные типы реакции общего адаптационного синдрома у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза на основании про- и ретроспективной оценки показателей системной гемодинамики, микроциркуляции, дыхательной системы, комплексных показателям лейкоцитарной формулы на основе ряда индексов.
2. Выявить стадийность общего адаптационного синдрома у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза.
3. Выявить предикторы летальности у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза на основании исследуемых показателей гемодинамики, микроциркуляции, дыхания и лейкоцитарных индексов.
4. Разработать модели прогнозирования исхода заболевания у пациентов с общим адаптационным синдромом вследствие ОДН на фоне новой коронавирусной инфекции, внегоспитальной пневмонии и острых отравлений.

5. Разработать кластерную систему сортировки пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции на этапе приемного отделения, с целью раннего выявления предикторов летальности, ранней госпитализации в отделение интенсивной терапии, целенаправленной интенсивной терапии.

6. Усовершенствовать протокол интенсивной терапии для пациентов в группе с новой коронавирусной инфекцией, с выраженными гемодинамическими нарушениями, исходя из данных первичной сортировки пациентов на этапе приемного отделения, и вторичной сортировки в отделении интенсивной терапии.

7. Провести анализ эффективности интенсивной терапии в группе пациентов с новой коронавирусной инфекцией с выраженными гемодинамическими нарушениями в результате использования модифицированной интенсивной терапии на фоне применения протокола лечения НКИ (согласно «Временным методическим рекомендациям. Профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11»).

Научная новизна:

На основании проведенного клинически-статистического исследования показателей в динамике, у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза и различного исхода заболевания, были разработаны математические модели, позволяющие выявить риск летального исхода.

Применение разработанной идеологии индивидуальности ОАС позволили выявить группу пациентов с НКИ с тяжелыми нарушениями гемодинамики, усовершенствовать существующий протокол лечения пациентов с НКИ, что позволило снизить риск летального исхода в данной группе.

Впервые в условиях про- и ретроспективного исследования пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии (НКИ, ВГП, острые отравления) выявлен общий адаптационный синдром двух типов реакции, характерный для каждой нозологической единицы: ОАС I типа для пациентов с ОДН на фоне НКИ и ВГП, и ОАС II типа для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений.

Теоретическая значимость работы:

В результате проведенного исследования, при проведении первичной статистической обработки, получены данные, которые по своей схожести позволили выделить два типа реакции ОАС:

- реакция I типа (ОАС I типа): изменения показателей микроциркуляции (симптом «белого пятна» 4,02 (0,5) секунд), дыхательной системы (SpO₂ 82,7 (8,7) %; частота дыхания 24,5(3,7) в минуту; отношение сатурации к ЧДД – 3,5 (0,6); индекс оксигенации – 266,4 (60,5); ROX-индекс 11,2 (3,2)), формулы крови и индексов (отношение моноцитов к лимфоцитам 0,7 (0,2); количество лимфоцитов 10,0 (8,1); отношение нейтрофилов к лимфоцитам 15,8 (11,9); индекс Гаркави 0,15 (0,2)). В ОАС I типа вошли пациенты с острой дыхательной недостаточностью на фоне НКИ и ВГП;

- реакция II типа (ОАС II типа): изменения показателей микроциркуляции (симптом «белого пятна» 5,2 (1,1)), дыхательной системы (SpO_2 91,7 (5,5)%; ЧДД 20,6 (3,1) в минуту; отношение сатурации к ЧДД 4,7 (0,7); индекс оксигенации 388,6 (77,5); ROX-индекс 19,4 (4,9)), формулы крови и индексов (количество лимфоцитов 16,3 (9,9); ЛИИ 10,4 (9,6); отношение нейтрофилов к лимфоцитам 7,7 (6,8); индекс Гаркави 0,35 (0,2); отношение моноцитов к лимфоцитам 0,45 (0,4)) В ОАС II типа вошли пациенты с острой дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений.

При оценке показателей летальности выявлены достоверные отличия между пациентами групп ОАС I типа и ОАС II типа: для ОАС I типа летальность при ДН на фоне ВГП составила 48,3%, летальность при ДН на фоне НКИ 51%. Для ОАС II типа летальность составила 28,3% (ДН на фоне острых отравлений).

При статистической обработке показателей, в зависимости от времени от начала заболевания до госпитализации в ОИТ была выявлена стадийность ОАС у пациентов с ОДН различного генеза. Оценку стадийности проводили по разработкам Г.Селье.

При оценке закономерностей течения общего адаптационного синдрома у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза выявлено, что только два показателя имеют достоверные изменения для математической модели прогнозирования исхода заболевания (отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ROX-индекс).

Практическая значимость работы:

1. В группе с ОДН на фоне НКИ выявлен ряд показателей, характеризующих дистресс: МОК- 2,02(0,4) л/минуту, ОПСС- 2010 (302) $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$, УО- 31,2 (4,6) мл, время капиллярного наполнения 5,6 (0,4) секунды.

2. Для пациентов с дистрессом, с острой дыхательной недостаточностью, обусловленной НКИ в отделении интенсивной терапии разработана схема, позволяющая нивелировать полученные отрицательные данные к основному протоколу лечения НКИ (Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11), путем снижения риска летального исхода в 2,3 раза ($ОШ=5,68$; $p < 0,05$)

3. Определены кластеры, позволяющие на этапе приемного отделения, а также с целью маршрутизации пациентов на догоспитальном этапе, определить степень тяжести и выполнить сортировку пациентов с ОДН на фоне НКИ:

- кластер 1 – состояние средней степени (при значениях ЧДД $\leq 23,2$ в минуту, ЧСС $\leq 71,8$ в минуту, сатурации $\geq 84,5\%$);

- кластер 2 – состояние тяжелое (при значениях ЧДД 24-27 в минуту, ЧСС 72-107,7 в минуту, сатурации 71-85%);

- кластер 3 – состояние крайне тяжелое (при значениях ЧДД $\geq 28,3$ в минуту, ЧСС $\geq 107,8$ в минуту, сатурации $\leq 70,0\%$).

4. Выявлено, что на фоне проведения модифицированной интенсивной терапии с использованием адреналина гидрохлорида и силденафила, отсутствие изменения динамики среднего артериального давления, можно расценивать как неблагоприятный показатель.

5. Разработаны показания для применения адреналина с силденафилом у пациентов с ОДН на фоне НКИ с показателями, характеризующими дистресс, что снижает риск летального исхода в 2,3 раза (ОШ=5,68; $p < 0,05$).

Дизайн исследования: открытое нерандомизированное продольное моноцентровое про- и ретроспективное исследование

Объект исследования: общий адаптационный синдром у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие новой коронавирусной инфекцией, внегоспитальной пневмонии и острых отравлений

Предмет исследования: гемодинамические показатели и расчетные индексы гемограммы у пациентов в отделении интенсивной терапии с острым адаптационным синдромом вследствие ВГП, НКИ и острых отравлений

Методы исследования: клинический (осмотр пациента), лабораторный (гемограмма), инструментальный (измерение артериального давления, пульсоксиметрия, дыхательные параметры), статистический.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В условиях про- и ретроспективного исследования пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии (НКИ, ВГП, острые отравления) выявлены 2 типа общего адаптационного синдрома, характерные для каждой нозологической единицы: ОАС I типа для пациентов с НКИ и ВГП, и ОАС II типа для пациентов с острыми отравлениями.

2. Для пациентов с ОДН различного генеза, выявлена стадийность ОАС:

- время от начала заболевания до госпитализации до 15 часов соответствует стадии тревоги;
- от 16 до 200 часов – соответствует стадии резистентности;
- более 200 часов – стадии дистресса или истощения. По полученным данным, у пациентов, находящихся в стадии дистресса летальность составляет 51/48,3%.

3. Показатели ROX-индекса и отношения нейтрофилов к лимфоцитам могут использоваться в качестве метода оценки эффективности проводимой интенсивной терапии у пациентов с ОДН различной этиологии.

4. Разработаны показания для применения комбинации адреналина и силденафила по показателям гемодинамики у пациентов с ОДН на фоне НКИ (МОК- 2,02 (0,4) л/минуту, ОПСС- 2010 (302) дин*сек*см⁻⁵, УО- 31,2 (4,6) мл, время капиллярного наполнения 5,6 (0,4) секунды).

5. Разработанная система кластерного анализа пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, позволяет выполнить сортировку и определить степень тяжести,

в зависимости от показателей ЧДД, ЧСС, сатурации при дыхании атмосферным воздухом и назначить индивидуальную стартовую терапию.

- кластер 1 ($\text{ЧДД} \leq 23,2$ в минуту, $\text{ЧСС} \leq 71,8$ в минуту, сатурации $\geq 84,5\%$) – пациенты средней степени тяжести;
- кластер 2 ($\text{ЧДД} 24-27$ в минуту, $\text{ЧСС} 72-107,7$ в минуту, сатурации $71-85\%$) – пациенты тяжелые;
- кластер 3 ($\text{ЧДД} \geq 28,3$ в минуту, $\text{ЧСС} \geq 107,8$ в минуту, сатурации $\leq 70,0$) – крайне тяжелые пациенты.

Степень достоверности и апробация результатов.

Личный вклад автора. Совместно с научным руководителем, профессором Колесниковым А.Н., автором была составлена идея исследования, проводилась обработка данных, обобщение и анализ материалов. Клинические этапы исследований проводились автором лично, в качестве анестезиолога-реаниматолога. Клиническая часть исследования проводилась в Центральной городской клинической больнице №1 г. Донецка, ДНР. Статистическая обработка материалов проводилась при консультации к.мед.н., доц. Коктышева И.В. Выбор групп исследования, методы обследования, методы интенсивной терапии, литературный обзор, анализ материала, выводы и практические рекомендации проводилось автором, под руководством доктора медицинских наук, профессора Колесникова А.Н. Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты исследования внедрены в работе отделения ИТ для взрослых ЦГКБ №1 г. Донецка, ДНР, используются при чтении лекций на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» для студентов 5 курсов лечебного факультета №1, №2, медицинского, педиатрического факультетов, ординаторов и курсантов. Результаты докладывались на следующих форумах и конференциях: V Международный медицинский форум Донбасса в формате on-line. г.Донецк, 2021г.; II Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии». г.Донецк, 2021 год; I Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, г. Донецк, 2020 год.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК МОН ДНР, 1 статья, в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 учебное пособие, 1 монография и 1 руководство для врачей.

Структура и объём диссертации. Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы», трех разделов собственных исследований, анализа и заключения в виде выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 28 рисунками, 2 приложениями. Список использованной

литературы изложен на 18 страницах и включает 181 источник которых 176 латиницей, 5 – кириллицей, 131 источников – за 2014-2021 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть исследования проводилась на базе Центральной городской клинической больницы №1, городского отделения интенсивной терапии для взрослых, г. Донецка, с 2014 по 2017 гг. – ретроспективное, с 2017 по 2022 гг – проспективное исследование. Дизайн исследования представлен в Таблице 1.

Таблица 1.Дизайн исследования

Дизайн исследования	открытое, не рандомизированное, продольное, моноцентровое, про- и ретроспективное исследование
Гипотеза, которая проверяется	у пациентов с острой дыхательной недостаточность различного генеза (новая коронавирусная инфекция, внегоспитальная пневмония и острые отравления) летальность может быть связана с общим адаптационным синдромом
Объект исследования	общий адаптационный синдром у пациентов с острой дыхательной недостаточностью на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений в отделении интенсивной терапии
Предмет исследования	гемодинамические показатели и расчетные индексы гемограммы у пациентов в ОИТ с общим адаптационным синдромом с ДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений
Критерии включения пациентов в исследование	пациенты на госпитальном этапе лечения в возрасте от 34 до 95 лет
Критерии исключения из исследования	смерть в первые 4 часа с момента госпитализации, сердечная недостаточность 2Б-3, тяжелая сопутствующая легочная патология
Принципы разделения на группы	а) разделение по этиологическому фактору: ОАС вследствие острой дыхательной недостаточности на фоне НКИ, ВГП, острых отравлений); б) в зависимости от исхода заболевания (выжил/умер)

Исследование было разделено на 3 этапа: 1.Проспективное (с 2017 по 2022 гг.) и ретроспективное (с 2014 по 2017 гг.) исследование показателей гемодинамики, микроциркуляции, лейкограммы с выявлением типов общего адаптационного синдрома. 2.Статистическое исследование с выявлением фазности процессов. 3.Выявление группы пациентов с ДН на фоне НКИ в фазе дистресса с разработкой показаний для использования модифицированной терапии. **1 этап.** В исследование взято 370 пациентов, которые находились в отделении ИТ с острой дыхательной недостаточностью различной этиологии: 1)Острая дыхательная недостаточность на фоне новой коронавирусной инфекции, вирус идентифицирован (по МКБ-10: U07.1) 2) Острая дыхательная недостаточность на фоне внегоспитальной пневмонии (по МКБ-10: J 18); 3)Острая дыхательная недостаточность на фоне острых отравлений (по МКБ-10: T 51; T 40.2; T 58). Всего включено 370 пациентов: из них 214 (57,8%) выживших и 156 (42,2%) умерших (Таблица 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от этиологического фактора, пола и возраста

Этиология	НКИ (n= 147) (39,7%)		ВГП (n= 96) (25,9%)		Острые отравления (n= 127) (34,2%)	
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
Всего:	76 (51,7%)	71 (48,3%)	47 (49,0%)	49 (51,0%)	91 (71,7%)	36 (28,3%)
Мужчины	27 (43,5%)	35 (56,5%)	18 (39,1%)	28 (60,9%)	72 (73,5%)	26 (26,5%)
Женщины	49 (67,6%)	36 (42,4%)	29 (58,0%)	21 (42,0%)	19 (65,5%)	10 (34,5%)
Средний возраст	61,5 (14,0)	69,5 (15,0)	65,7 (14,5)	68,3 (13,2)	42,3 (15,9)	55,0 (16,7)
Длительность стационарного лечения, дни	22,8 (11,3) [#] Me=21,0 (3,0 – 56,0)	12,9 (9,95) [#] Me=11,0 (1,0 – 71,0)	15,9 (12,1) [#] Me=12,0 (3,0 – 55,0)	9,6 (5,7) [#] Me=9,0 (3,0 – 32,0)	1,9 (1,7) Me=1,0 (1,0-10,0)	4,4 (3,7) Me=3,0 (1,0-15,0)
Время от начала заболевания, ч	244,2 (12,5) [#] Me=240,0 (72,0– 648,0)	209,2 (19,5) [#] Me=168,0 (24,0– 720,0)	234,7 (18,9) [#] Me=216,0 (72,0– 528,0)	252,3 (23,7) [#] Me=216,0 (48,0– 720,0)	10,8 (4,6) Me=4,0 (1,0–240,0)	15,2 (4,7) Me=16,0 (2,0–26,0)

Примечание: [#]- $p < 0,0001$, имеются статистически значимые отличия между группой НКИ и Группой Острые отравления, и между группой ВГП и группой Острые отравления

В группе НКИ летальность составила 48,3%, в группе ВГП – 51%, и в группе острых отравлений – 28,3% ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Средний возраст у выживших пациентов в группе НКИ составил 61,5 (14,0) лет, в группе ВГП – 65,7(14,5) лет, в группе острых отравлений – 42,3(15,9) лет.

Достоверно отличия в длительности стационарного лечения: у выживших пациентов группы НКИ составила 22,8(11,3) дня, в группе ВГП – 15,9(12,1) дней, в группе острых отравлений – 1,9(1,7) дней ($p < 0,05$, $p < 0,05$). У умерших пациентов, время стационарного лечения в группе НКИ составило 12,9(9,95) дней, в группе ВГП – 9,6 (5,7) дней, и в группе острых отравлений – 4,4 (3,7) дней ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Достоверные отличия время от начала заболевания до госпитализации у выживших пациентов в группе НКИ составило 244,2 (12,5) часов, в группе ВГП – 243,7(18,9) часов и в группе острых отравлений – 10,8(4,6) часов ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Неинвазивная вентиляция легких проводилась 76,2% пациентов в группе НКИ и 54% у пациентов в группе ВГП. Роль НИВЛ при ОДН необходимо рассматривать в контексте снижении частоты интубации, снижение работы дыхательных мышц (Zachary P., 2022). Метаанализ, сравнивающий НИВЛ со стандартной медицинской помощью у пациентов с внебольничной пневмонией, показал, что НИВЛ приводит к значительному снижению частоты интубации и летальности в ОИТ. В Таблице 3 указаны показания, противопоказания и особенности НИВЛ, которые учитывали при проведении этого вида респираторной поддержки.

Таблица 3. Показания, противопоказания и мониторинг для применения НИВЛ у пациентов с острой дыхательной недостаточностью

Показания к НИВЛ	- гиперкапническая дыхательная недостаточность - $PaO_2 < 65$ или $SpO_2 < 90\%$ на кислороде - ЧДД > 26 в 1 минуту - острое легочное повреждение $PaO_2/FiO_2 < 300$, но > 200
Противопоказания	- энцефалопатия или измененное мышление - тяжелая гипоксемия (определяется как $PaO_2/FiO_2 < 150$) - пневмоторакс, плевральный выпот или легочная эмболия - активное кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рвота или риск аспирации - гемодинамическая нестабильность, определяемая использованием вазопрессоров - полиорганная недостаточность - оценка SOFA > 5 баллов - плохое отделение мокроты
Мониторинг	- PaO_2/FiO_2 (целевой $PaO_2/FiO_2 > 300$) - субъективное улучшение или ухудшение одышки - ЧСС и ЧДД - пульсоксиметрия и FiO_2 - измерение дыхательного объема при использовании CPAP или NIV

Выявлены дополнительные факторы риска тяжести течения заболеваний в виде коморбидной патологии (Таблица 4).

Таблица 4. Частота встречаемости коморбидных факторов риска тяжелого течения у пациентов в ОРИТ

Нозология	НКИ	ВГП	О. отравления
ИБС	73,8%	64,1%	14,2%
ОНМК	15,4%	10,2%	1,4%
ХОБЛ	42,2%	53,7%	31,3%
Сахарный диабет, тип 2	67,0%	55,2%	3,3%

Пациенты с острой дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений были с подтвержденной клинически и рентгенологически аспирационной пневмонией. Все пациенты взятые в группу с острой дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений находились в соматогенной фазе, это и являлось объединяющей особенностью данной группы. Согласно данным литературы (Hans Selye, 1960, 1998), стресс-реакция предусматривает острый ответ на стрессор разной силы и интенсивности воздействия. При тяжелом стрессе с длительным и интенсивным воздействием стрессора в стадии резистентности развивается изменение гемодинамики в виде гипертонии, тахикадрии, тахипноэ, изменения лейкоцитарной формулы, в виде снижения абсолютного количества лимфоцитов, моноцитов, изменения лейкоцитарных индексов. Исходя из этого, мы нашли комплексные показатели, которые позволяют помочь оценить выраженность стресса и провести коррекцию ИТ.

Оценивались следующие показатели:

- 1) показатели гемодинамики: систолическое, диастолическое ЧСС),
- среднее артериальное давление: $САД = (сАД - дАД) / 3 + дАД$

(1)

- ударный объем (расчитывался по формуле Старра):

$$УО = 90,97 + 0,54 \cdot (сАД - дАД) - (0,57 \cdot дАД) - (0,61 \cdot В),$$

(2)

- минутный объем крови: $МОК = УО \cdot ЧСС$

(3)

- Общее периферическое сосудистое сопротивление:

$$ОПСС = САД / МОК$$

(4)

где: УО — ударный объем, мл; МОК — минутный объем крови, мл; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$; сАД — систолическое давление, мм рт. ст.; дАД — диастолическое давление, мм рт. ст.; САД — среднее артериальное давление, мм.рт.ст.; В — возраст, годы.

- 2) показатель микроциркуляции (симптом «белого пятна» (сек.)),

- 3) показатели дыхательной системы: частота дыхания, SpO_2 ,

- (5) - индекс оксигенации: $IO = PaO_2 / FiO_2$,
- (6) - ROX-индекс: $ROX\text{-индекс} = PaO_2 / FiO_2 / ЧДД$,
- (7) - отношение сатурации к частоте дыхания: $SpO_2 / ЧДД$,
- где:
 PaO_2 – парциальное давление кислорода (подсчет по индексу сатурации)
 FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (смеси)
ЧДД – частота дыхания
 SpO_2 – сатурация
- 4) комплексные показатели лейкоцитарной формулы:
- лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа:
 $ЛИИ = (4M + 3Ю + 2П + сегм) * (Плазм.кл. + 1) / (Мц + Лц) * (Эоз. + 1)$,
- (8) где:
М-миелоциты; Ю- юные; П- палочкоядерные нейтрофилы; Сегм.- сегментоядерные нейтрофилы; Плазм. Кл.- плазматические клетки; Мц- моноциты; Лц- лимфоциты; Эоз- эозинофилы;
- отношение нейтрофилов к лимфоцитам,
- отношение моноцитов к лимфоцитам,
- отношение лимфоцитов к моноцитам,
- отношение тромбоцитов к лимфоцитам,
- индекс Гаркави: $ИГ = \text{лимфоциты} / \text{сегментоядерные нейтрофилы}$
- (9)

С целью оценки органной дисфункции использовалась шкала SOFA. Проведя подсчет баллов по шкале SOFA у пациентов с общим адаптационным синдромом вследствие НКИ, ВГП и острых отравлений, установили, что несмотря на исход заболевания, как у умерших, так и у выживших пациентов средний балл по SOFA составил 2 балла. Следовательно, шкала SOFA является неинформативной для данных нозологий и не может использоваться в качестве определения тяжести состояния и оценки органной дисфункции. Поэтому, проведенное исследование позволило разработать новые предикторы тяжести состояния и летальности. Учитывая, что воспаление - это универсальный процесс, вне зависимости от этиологического фактора, в основу работы заложены показатели адаптации в виде изменения лейкограммы, динамических показателей дыхания, гемодинамики. С точки зрения физиологии, в условиях длительного влияния стрессорных факторов нарушается эндокринный, гормональный и вегетативный баланс, что приводит к дистрессу (срыву адаптации) (Ш. В. Куулар, 2018).

В Таблице 5 приведены обобщенные данные физиологической характеристики развития эустресса и дистресса.

Таблица 5. Физиологические особенности патогенеза эустресса и дистресса

Виды стресса	Характеристика
Эустресс	Мобилизация норадреналина с активацией симпато-адреналовой системы, достигает мозгового слоя надпочечников и вызывает усиленный синтез адреналина и норадреналина из мозгового слоя надпочечников. Катехоламины через гематоэнцефалический барьер проникают в определенные участки гипоталамуса и лимбико-ретикулярной системы. Происходит активация адренергических, серотонинергических и холинергических элементов ЦНС. Повышение их активности стимулирует образование релизинг - фактора, который, стекая к передней доле гипофиза, вызывает выработку АКТГ. Под влиянием этого гормона в коре надпочечников увеличивается синтез кортикостероидов и содержание их в крови нарастает.
Дистресс	Как только содержание кортикостероидов в крови достигает верхней границы нормы, срабатывает закон обратной связи. Проникая через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость и мозг, кортикостероиды тормозят образование релизинг - фактора в гипоталамусе. Автоматически приостанавливается образование АКТГ, и уровень кортикотропных гормонов в крови падает. Непрерывное поступление кортикостероидов в кровь приводит к истощению коры, а впоследствии и мозгового слоя надпочечников. Следовательно, возникновение дистресса, следует рассматривать как нарушение механизма саморегуляции вследствие блокады гематоэнцефалическим барьером информации о переизбытке в организме кортикостероидов. При дистрессе возникает стадия анергии или гиперэргии, в которой уже необратимо подавлены защитные механизмы, истощены, сведены на нет эрготропные функции (синтез адреналина и норадреналина снижается до 10-15%, дофамин) организма и начинают доминировать трофотропные факторы (активация ацетилхолина, - медиатора, парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; гистамина и серотонина), неизбежно приводящие организм к коллапсу (падению кровяного давления), шоку и гибели.

Нормальный стрессовый ответ должен выражаться в виде определенных компенсаторных особенностей. Например, при легком и среднем течении НКИ у пациентов отмечаются артериальная гипертензия, тахикардия, тахипноэ, гипертермия, как защитные реакции, за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, запуска стрессовых гормонов коры и мозгового

вещества надпочечников. Тогда как при тяжелом и крайне тяжелом течении наступает фаза гиперэргии, а затем, анэргии, проявляющиеся в истощении компенсаторных возможностей организма, развитии вторичной надпочечниковой недостаточности, с преобладанием процессов катаболизма, накоплением метаболитов и развитием СПОН. К сожалению, в литературе не найдено определенных пороговых значений показателей, индексов дыхательной системы, периферической крови, характерных для эустресса и дистресса. Поэтому, на основе статистической обработки показателей лейкограммы, параметров дыхания, гемодинамики, микроциркуляции, которые имели достоверные отличия, пациенты в исследовании были разделены на 2 группы: ОАС I типа, для которого характерны изменения со стороны дыхательной системы, указывающие на развитие гипоксии, системы микроциркуляции и лейкоцитарных индексов; и ОАС II типа, для которого характерны изменения лейкоцитарных индексов, значения которых значительно ниже, в отличие от ОАС I типа, высокие значения времени «капиллярного наполнения» и малый временной промежуток с момента заболевания до госпитализации.

В таблицу 6 вошли параметры и индексы, которые имеют достоверные отличия ($p < 0,05$) между группами исследования. На основании данных параметров выявлено, что группа с острой дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений имеет достоверные отличия от группы пациентов с ДН на фоне НКИ и группы пациентов с ДН на фоне ВГП. Учитывая, что пациенты с острой дыхательной недостаточностью на фоне НКИ и ВГП не имели достоверных отличий, мы объединили данные группы в ОАС I типа, а пациентов с острыми отравлениями - в группу ОАС II типа.

В исследовании получено два типа ОАС, с достоверными отличиями системы микроциркуляции. При этом, у пациентов с ОАС II типа, время капиллярного наполнения было больше, нежели при ОАС I типа, однако, несмотря на это, летальность пациентов при ОАС II типа в 2 раза ниже.

В связи с тем, что мы получили достоверную разницу показателей ЛИИ количества лимфоцитов, отношения моноцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам ($p < 0,05$), мы решили выделить три группы исследования:

Группа ОАС I типа объединяет две нозологии:

1) Группа НКИ – группа пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции ($n=147$);

2) Группа ВГП - группа пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне внегоспитальной пневмонии ($n=96$);

Группа ОАС II типа:

3) Группа острых отравлений – группа пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне острых отравлений, которая выступает в качестве нормострессовой реакции организма на

Таблица 6. Сравнительная характеристика параметров гемодинамики, дыхания, микроциркуляции и лейкоцитарных индексов в зависимости от этиологического фактора и исхода заболевания

Группы	Параметры Исход	ГЕМОДИНАМИКА						ДЫХАНИЕ					ЛЕЙКОФОРМУЛА				
		сАД	ЧСС	М ОК	УО	ОПСС	С-м белог о пятн а	ЧДД	SpO2	SpO2 / ЧДД	ИО	ROX- индек с	лимф	ЛИИ	н/л	Мон / лим ф	ИГ
ДН на фоне НКИ	Выжил	122,4 (13,1)	85,7 (16,2)	6,0 (2,1) *#	71,0 (7,8)	1141,0 (342,1)*	3,4 (0,5)* #	23,8 (3,9)*	84,9 (7,6)*#	3,7 (0,6)*#	279,0 (49,7)*#	12,1 (3,0)*#	10,9 (6,4)*#	17,6 (13,4)*	12,0 (9,9)*	0,6 (0,8) *	0,15 (11)*
	Умер	126,3 (19,4) *	92,6 (15,5)	6,7 (3,3)	72,3 (8,5)	1051,2 (205,3) *	4,3 (0,4)* #	25,0 (4,2)*	79,3 (11,2)*#	3,3 (0,7)*	259,6 (80,3)*	10,8 (4,1)*	9,0 (8,0)*#	23,6 (24,7)*	18,7 (19,6)	0,9 (1,1) *	0,13 (0,17) *
ДН на фоне ВГП	Выжил	120,0 (15,9)	86,5 (15,2)	6,1 (4,1)	70,6 (9,4)	1141,0 (251,2) *	3,7 (1,1)* #	23,7 (3,7)*	86,1 (6,7)*	3,7 (0,6)*	277,7 (53,2)*	12,1 (3,1)*	10,8 (10,7)*	20,4 (15,1)*	15,3 17,0)*	0,6 (0,6) *	0,2 (0,4)*
	Умер	123,2 (12,8)	89,1 (17,5)	6,4 (1,5) *	71,8 (9,8)	1075,9 (198,4) *	4,7 (0,4)* #	25,6 (2,8)*	80,5 (9,3)*	3,2 (0,6)*	249,3 (58,6)*	9,9 (2,7)*	9,3 (7,4)*	20,8 (13,7)*	17,2 (16,3)	0,8 (1,1) *	0,13 (0,13)
ДН на фоне о. отр.	Выжил	121,5 (24,9)	90,7 (15,8)	6,5 (1,2)	71,0 (6,8)	1049,8 (134,6)	5,2 (0,8)	20,5 (2,8)	91,6 (4,9)	4,6 (0,7)	371,1 (77,5)	18,5 (4,5)	17,3 (11,1)	9,4 (8,9)	7,4 6,9)	0,4 (0,4)	0,3 (0,3)
	Умер	116,7 (36,0)	91,6 (18,0)	6,7 (1,4)	72,6 (9,2)	932,1 (142,2)	5,2 (1,1)	20,7 (3,4)	91,8 (6,0)	4,6 (0,8)	406,0 (77,4)	20,2 (5,3)	15,3 (8,8)	11,4 (10,4)	8,0 (6,7)	0,5 (0,4)	0,2 (0,2)

Примечание: *- означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) внутри групп ОДН НКИ, ОДН ВГП и ОДН острые отравления между выжившими и умершими пациентами; #- означает статистически значимое различие ($p < 0,05$), между группами отдельно выживших и отдельно умерших пациентов.

воздействие стрессора (согласно показателям ЛИИ, количества лимфоцитов, индекса стрессоустойчивости (Г. Селье, 1939 г.)). Эта группа является контрольной вследствие низкой летальности и малого нахождения в ОИТ.

Согласно Таблицы 7, достоверная разница отмечена в параметрах лейкоцитарной формулы (ЛИИ, индекс Гаркави и отношение нейтрофилов к лимфоцитам), указывающие на развитие нормальной стрессовой реакции на раздражитель в группе острых отравлений, в отличие от группы ОАС I и ОАС II.

Таблица 7. Сравнительная характеристика параметров и индексов в зависимости от этиологического фактора и исхода заболевания

Исход	Рефе - рент- ные значе -ния	Группы исследования						
		ОАС I типа				Уровень значимост и (p)	ОАС II типа	
		НКИ		ВГП			Острые отравления	
		Выжи л	Уме р	Выжи л	Уме р		Выжи л	Уме р
Сист. АД (мм.рт.ст.)	120-130	N	N	N	N	>0,05	N	↓
ЧСС (уд/мин)	65-90	N	↑	N	N	>0,05	↑↑	↑↑
МОК (л)	4,5-5	N	N	N	N	<0,0024	N	N
УО (мл)	65-70	N	N	N	N	>0,05	N	N
ОПСС (дин*с*см ⁻⁵)	1200-1700	N	N	N	N	>0,003	N	↓
С-м белого пятна (сек)	<3	↓	↓	↓	↑	<0,05	↑	↑
ЧДД (дых/мин)	18-20	↑	↑	↑	↑	<0,00001	N	N
SpO2 (%)	95-99	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	<0,00001	↓	↓
SpO2/ЧДД	3,5	↓	↓	↓	↓	<0,00001	N	N
ИО	301-500	↓	↓	↓	↓	<0,00001	N	N
ROX-индекс	5,5	↓	↓	↓	↓	<0,00001	N	N

<i>Продолжение Таблицы 7</i>								
Лимфоциты (%)	17-38	↓	↓↓	↓	↓↓	<0,00001	N	N
ЛИИ	0,8-1,5	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	<0,00001	↑	↑
Нейтр/лимф	3,13	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	<0,00001	↑	↑
Мон/лимф		↑	↑↑	↑	↑↑	<0,003	↓	N
ИГ	0,3-0,5	↓	↓	↓	↓	<0,00001	N	↓

Интенсивная терапия острых отравлений включала в себя: инфузионную, дезинтоксикационную, посиндромную терапию, респираторную поддержку (низкопоточную оксигенотерапию, ИВЛ), согласно действующим методическим рекомендациям (Приказ МЗ ДНР от 30.07.2019 г. №1331, «Об утверждении унифицированных клинических протоколов медицинской помощи населению по медицине неотложных состояний»).

Интенсивная терапия новой коронавирусной инфекции включала в себя низкомолекулярные гепарины, глюкокортикоиды, посиндромную терапию, респираторную поддержку (низкопоточную оксигенотерапию, НИВЛ), согласно документа: «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11»). Интенсивная терапия внегоспитальной пневмонии включала в себя антибактериальные средства широкого спектра действия (цефалоспорины 3 поколения, фторхинолоны, карбопенемы), низкомолекулярные гепарины, муколитики, респираторную поддержку (низкопоточную оксигенотерапию, НИВЛ/ИВЛ), посиндромную терапию, согласно Приказа МЗ ДНР №879 от 17.05.2019г. Респираторная поддержка и оксигенотерапия пациентам группы НКИ и ВГП проводилась с помощью 3-х способов (Таблица 8): с помощью лицевой маски, НИВЛ и ИВЛ. Несмотря на высокую летальность, продленную ИВЛ проводили пациентам группы НКИ в 8,1% случаев, группы ВГП в 16,7% случаев, и в группе острых отравлений в 11,1% случаев. В группе НКИ большинству пациентов проводилась низкопоточная оксигенотерапия через лицевую маску, из них 63% у выживших пациентов) и 45% (у умерших пациентов) с потоком 6-10 л/минуту. В группе ВГП 38,3% пациентов (выживших) получали низкопоточную оксигенотерапию с потоком менее 5 л/минуту. Тогда как для умерших пациентов группы ВГП оксигенотерапия проводилась 40,8% пациентам с потоком 6-10 л/минуту. В группе острых отравлений у умерших пациентов проводилась низкопоточная терапия менее 5 л/минуту у 69,4% случаев.

Таблица 8. Виды респираторной поддержки и интенсивная терапия дыхательной недостаточности в зависимости от этиологии заболевания

[illegible]

2 этап. В зависимости от временного промежутка с момента заболевания до госпитализации, выявлена закономерная тяжесть общего адаптационного синдрома и сходство показателей гемодинамики, лейкоцитарных индексов, микроциркуляции, системы дыхания, в зависимости от времени от начала заболевания до госпитализации, у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза:

- время от начала заболевания до госпитализации менее 15 часов характеризует стадию тревоги общего адаптационного синдрома (фаза I);
- время от начала заболевания до госпитализации от 16 до 200 часов характеризует стадию резистентности общего адаптационного синдрома (фаза II);
- время от начала заболевания до госпитализации более 200 часов характеризует стадию дистресса (фаза III).

3 этап. При исследовании показателей гемодинамики, системы дыхания и гемограммы была выявлена группа пациентов (n=60) с выраженными гемодинамическими нарушениями симптом «белого пятна» более 5 секунд, низкие значения сердечного выброса, индекс оксигенации менее 100, более 2 баллов по шкале SOFA, уровень сатурации менее 93 при инсуффляции увлажненного O₂ через лицевую маску с потоком 16 л/минуту, средний возраст пациентов более 65 лет.

Выделена группа пациентов с НКИ с угрозой риска развития острой сердечно-сосудистой недостаточности и ОРДС. К стандартной терапии согласно «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11», добавлены следующие препараты:

1) Адреналина гидрохлорид внутривенно через инфузомат со скоростью 0,005 мкг/кг/минуту в течение первых 5-ти суток с момента перевода пациентов на НИВЛ;

2) Силденафил по 12,5 мг перорально каждые 8 часов, в течение первых 5-ти суток с момента перевода пациентов на НИВЛ.

Проведено построение математических моделей прогноза риска летального исхода у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений, позволяющих провести первичную сортировку пациентов на этапе приемного отделения и назначить раннюю целенаправленную терапию.

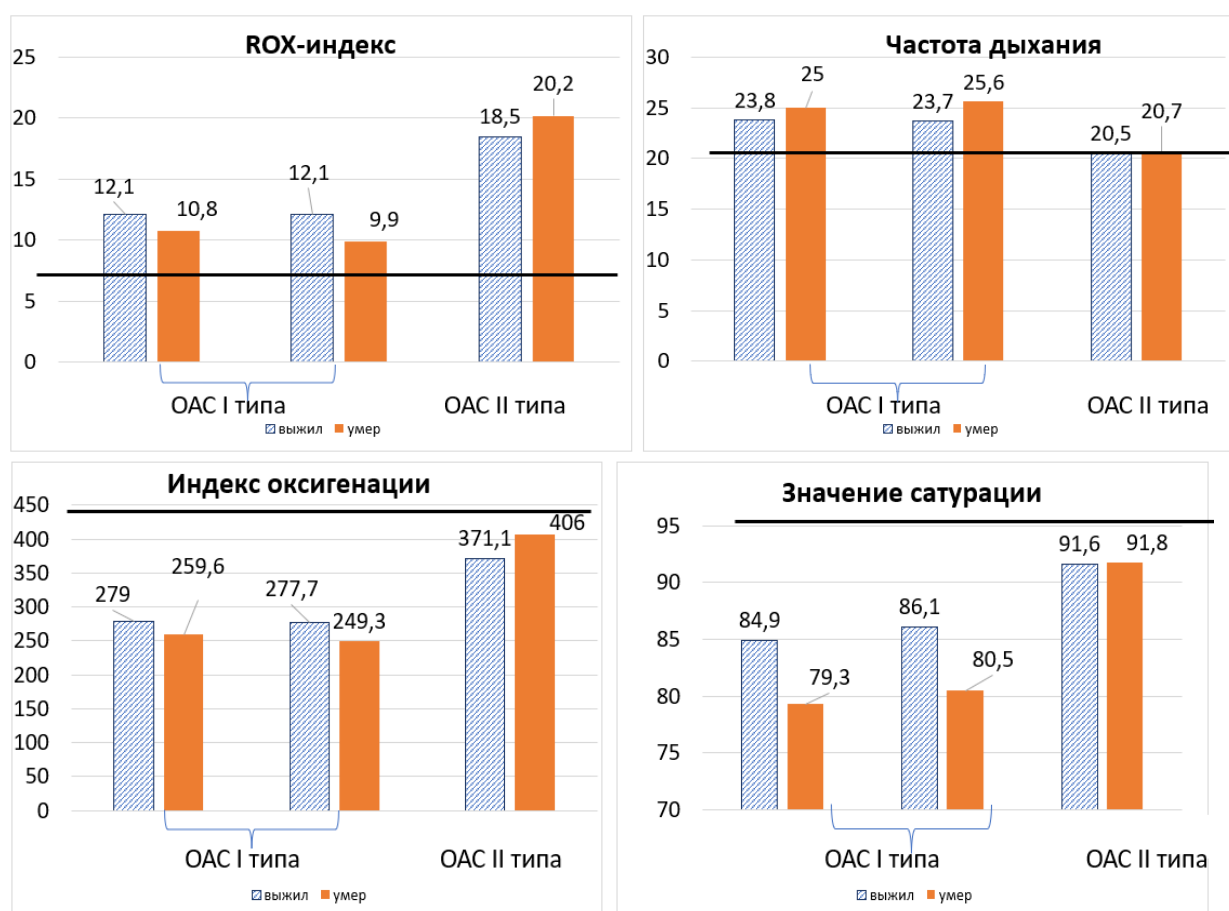
С помощью первичной и вторичной сортировки пациентов, разработана модифицированная схема лечения пациентов с тяжелым течением НКИ. Статистические методы анализа полученных результатов: полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA 7.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, а sd – стандартное отклонение, также определяли медиану (Me), минимум и максимум значения. Так как закон распределения исследуемых количественных показателей отличался от

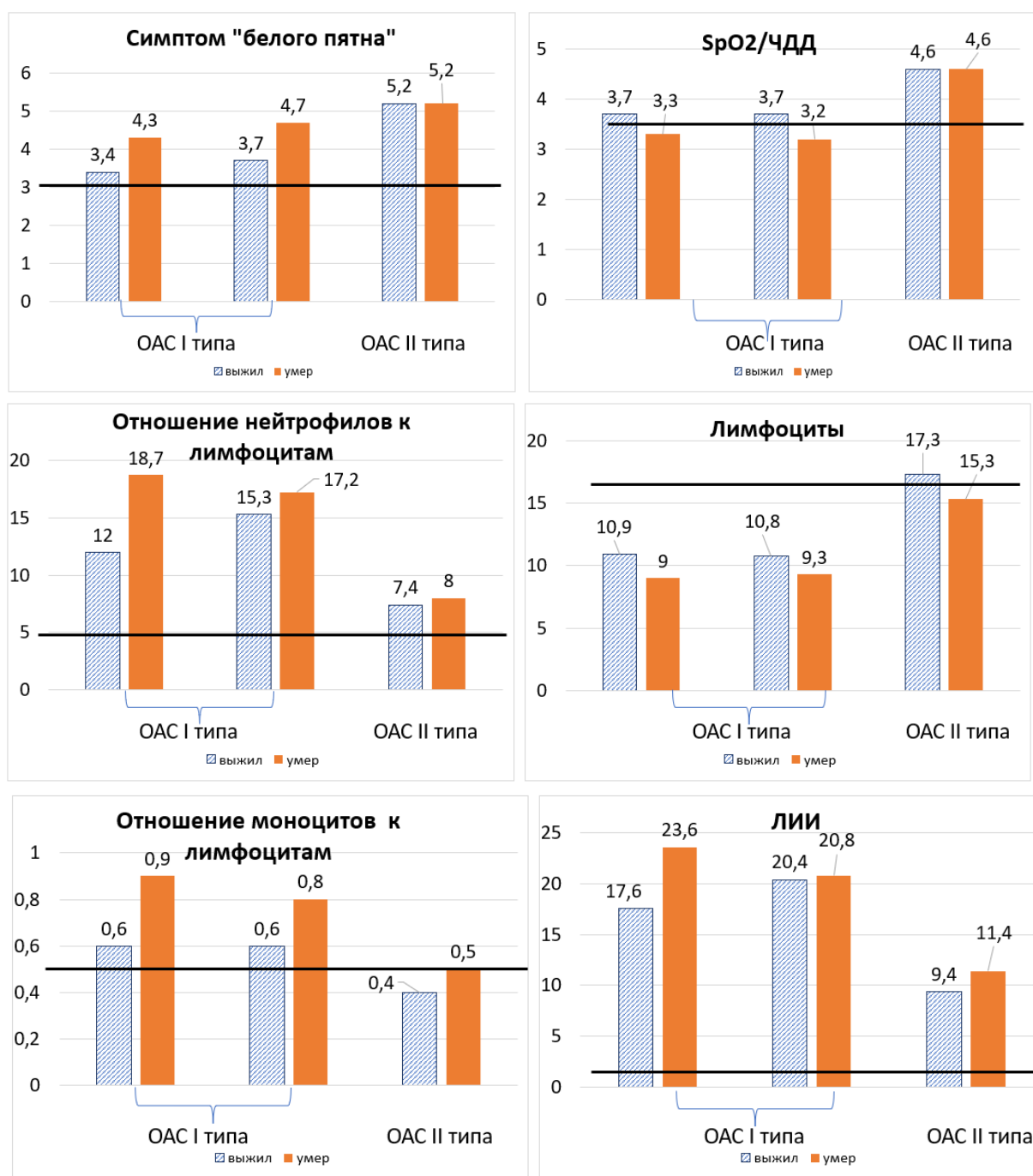
нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи критерия Крускала-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей) и Манна-Уитни. Построение модели прогнозирования исхода у пациентов с общим адаптационным синдромом вследствие НКИ, ВГП и острыми отравлениями. Создание кластерной системы с целью сортировки пациентов с НКИ и показаний к назначению модифицированной ИТ.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В проведенном ретроспективном и проспективном исследовании при сравнительном анализе, между группами пациентов с ОАС с ДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений, были выявлены следующие особенности (Рисунок 1).

Рисунок 1. Достоверные отличия показателей и индексов у пациентов группы ОАС I и ОАС II, в зависимости от причины заболевания и исхода ($p < 0,05$)





- в группах НКИ и ВГП, показатели отношения сатурации к ЧДД, ROX-индекса, индекса оксигенации, отношения моноцитов к лимфоцитам, времени капиллярного наполнения были достоверно ниже ($p < 0,05$, $p < 0,05$), чем в группе острые отравления;

- в группах НКИ и ВГП, показатели ЧДД, уровня сатурации и абсолютного количества лимфоцитов были достоверно ниже ($p < 0,05$, $p < 0,05$), чем в группе острые отравления отдельно у выживших, и отдельно у умерших пациентов;

- в группах НКИ и ВГП показатели ЛИИ, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношения нейтрофилов к лимфоцитам были достоверно выше ($p < 0,05$, $p < 0,05$), чем у пациентов в группе острые отравления (Таблица 9).

Таблица 9. Характеристика показателей, характерных для эустресса и дистресса у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома

Показатель	ОАС I типа (дистресс)	ОАС II типа (эустресс)	Уровень значимости
Симптом «белого пятна», сек	4,02 (0,5)	5,2 (1,1)	<0,05
SpO ₂ , %	82,7 (8,7)	91,7 (5,5)	<0,00001
ЧДД, дыханий в минуту	24,5(3,7)	20,6 (3,1)	<0,00001
Отношение сатурации к ЧДД	3,5 (0,6)	4,7 (0,7)	<0,00001
Индекс оксигенации	266,4 (60,5)	388,6 (77,5)	<0,00001
ROX-индекс	11,2 (3,2)	19,4 (4,9)	<0,00001
Количество лимфоцитов	10,0 (8,1)	16,3 (9,9)	<0,00001
ЛИИ	20,6 (16,7)	10,4 (9,6)	<0,00001
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	15,8 (11,9)	7,7 (6,8)	<0,00001
Индекс Гаркави	0,15 (0,2)	0,35 (0,2)	<0,00001
Отношение моноцитов к лимфоцитам	0,7 (0,2)	0,45 (0,4)	<0,003

Выявлено, что в группе НКИ и ВГП достоверно выше показатели ЛИИ, общего количества лимфоцитов, отношения нейтрофилов к лимфоцитам, и моноцитов к лимфоцитам, указывая на срыв адаптации и тяжесть заболевания. Значение высокого уровня сатурации, нормальных значений частоты дыхания, отношения сатурации к ЧДД, высоких значений индекса оксигенации и ROX-индекса, высоких значения показателя симптом «белого пятна» у пациентов группы острые отравления указывают на адекватность стрессовой и антистрессовой системы и восприимчивость ответа на выброс провоспалительных факторов. С целью прогнозирования исхода заболевания, с помощью бинарной логистической регрессии, разработаны математические модели для пациентов с общим адаптационного синдрома вследствие НКИ, ВГП и острых отравлений. С этой целью использованы 2 показателя: ROX-индекс и отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

- для пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне НКИ:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{2,836 - 0,255X_1 - 0,265X_2}} \quad (10)$$

- для пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне ВГП:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{3,164 - 0,076X_1 - 0,260X_2}} \quad (11)$$

- для пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне острых отравлений:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718 - 3,381 - 0,196X_1 - 0,101X_2} \quad (12),$$

где:

X1- отношение нейтрофилов к лимфоцитам,

X2- ROX-индекс.

Диагностические характеристики моделей:

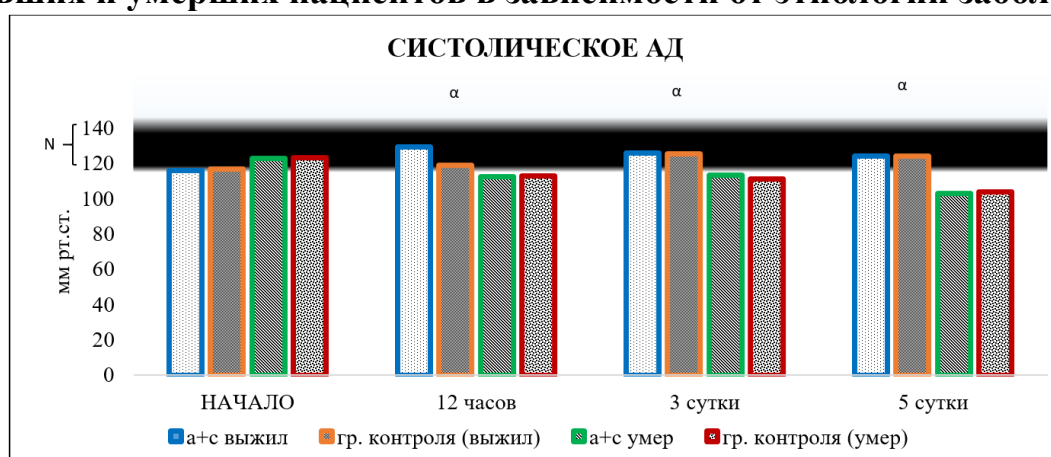
Для пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне НКИ: чувствительность- 62,5%, специфичность- 68%, эффективность- 65,3%, прогностическая ценность положительного результата – 75,8%, прогностическая ценность отрицательного результата – 53,1%.

Для пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне ВГП: чувствительность- 69,2%, специфичность- 70,8%, эффективность- 70,0%, прогностическая ценность положительного результата – 65,9%, прогностическая ценность отрицательного результата – 73,9%.

Для пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне острых отравлений: чувствительность- 79,4%, специфичность- 80,0%, эффективность- 79,7%, прогностическая ценность положительного результата – 97,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 28,6%.

При проведении I этапа исследования, были выявлены 60 пациентов с показателями гемодинамики, микроциркуляции, указывающие на развитие дистресса (III фазы ОАС): МОК- 2,02 (0,4) л/минуту, ОПСС- 2010 (302) дин*сек*см⁻⁵, УО- 31,2 (4,6) мл, время капиллярного наполнения 5,6 (0,4) секунды. С целью коррекции показателей, предложено использование модифицированной схемы ИТ на фоне использования основного протокола лечения пациентов с НКИ («Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11»). Для этого набраны 2 группы пациентов: Группа а+с – пациенты с верифицированной НКИ, методом ПЦР, получающие в качестве модифицированной терапии 0,005 мкг/кг/минуту адреналина гидрохлорида, вводимого через инфузомат в течение 5 суток с момента перевода пациентов на НИВЛ и силденафила по 12,5 мг внутрь каждые 8 часов; группа контроля – пациенты с НКИ, верифицированные методом ПЦР, переведенные на НИВЛ, которые получали стандартную терапию. Данные группы были разделены в зависимости от исхода заболевания. Так, при детальном изучении параметров систолического артериального давления (Рисунок 2), достоверные отличия имеются между выжившими и умершими пациентами группы а+с через 12 часов, 3-е и 5 суток после начала модифицированной терапии (p<0,05).

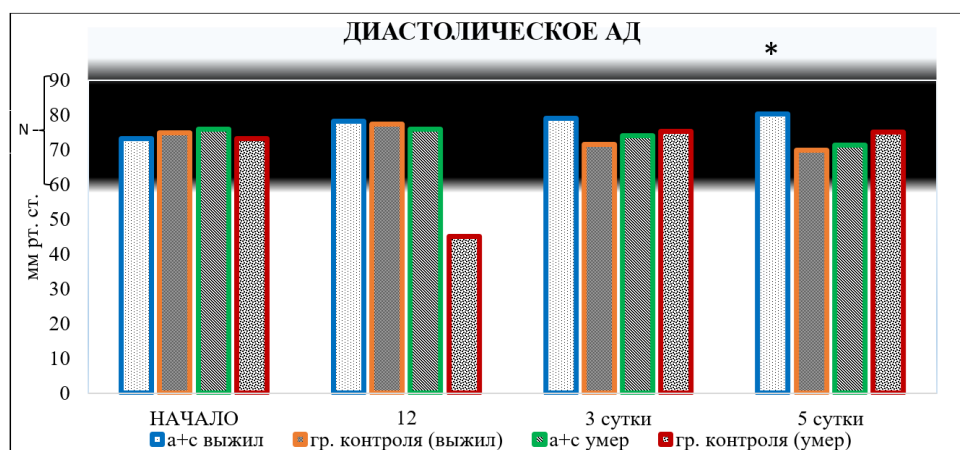
Рисунок 2. Динамика изменений показателя систолического АД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания



Примечание: * - означает статистически значимые отличия между группой a+c и группой контроль ($p < 0,05$) α - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Данный показатель в группе a+c у выживших пациентов удерживается до 130 мм.рт.ст. с 1 часа после введения препаратов и до 12 часов включительно. У умерших пациентов, несмотря на использование адреналина и силденафила, показатель систолического АД не изменялся, и может использоваться в качестве предиктора летальности. При рассмотрении динамики изменений диастолического АД у выживших пациентов не было выявлено разницы в течение первых 5-ти суток во всех группах исследования (Рисунок 3). Т.е. данный параметр указывает на то, что несмотря на использование модифицированной схемы ИТ, влияния на правые отделы сердца не происходит.

Рисунок 3. Динамика изменений показателя диастолического АД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания



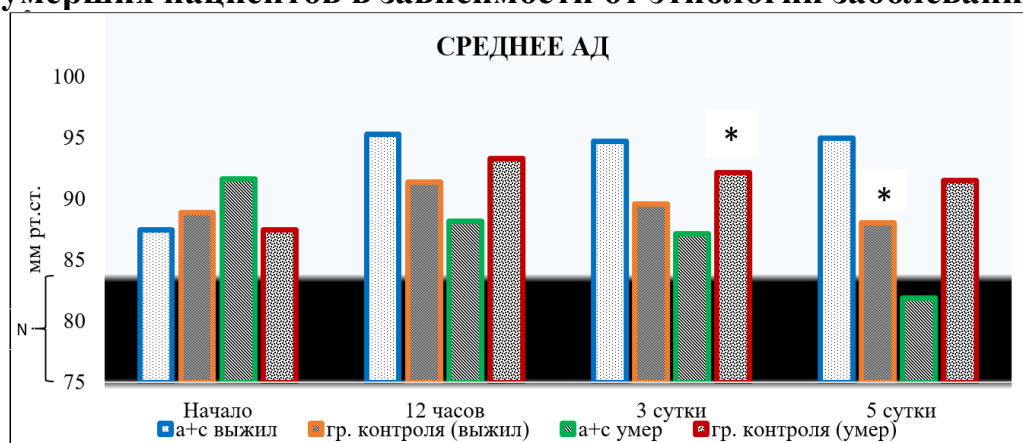
Примечание * - означает статистически значимые отличия между группой a+c и группой контроль ($p < 0,05$) α - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

В группе а+с у выживших пациентов имеется динамика нарастания среднего АД (Рисунок 4) с 1 часа до 1 суток модифицированной ИТ, что в условиях неизменного, указывает на нарастание ЧСС, приводящего к временному увеличению скорости доставки кислорода. В группе а+с у умерших пациентов, происходит постепенное снижение СрАД до нормальных показателей. Следовательно, показатель СрАД, вне зависимости от особенностей ИТ на протяжении 5-ти суток мониторингирования не изменялся.

В группе а+с происходит плавное нарастание показателя ЧСС (Рисунок 5) у переведенных пациентов, в отличие от группы контроля, которое может расцениваться как нивелирование брадикининового шторма (ЧСС к 5-м суткам ИТ снижается, указывая на снижение синдрома эндо- либо экзогенной интоксикации). У умерших пациентов имеется противоположная динамика ЧСС. Так, в группе а+с не происходит существенного изменения параметра ЧСС на протяжении всего времени наблюдения. А в группе контроля, происходит нарастание ЧСС с 88,3 (14,5) при первичном измерении ЧСС, и до 100,4 (16,1) в минуту через 5 суток.

Ударный объем сердца вычислялся с помощью формулы СТАРРА (Рисунок 6), и показал во всех группах низкие значения. Однако, у выживших пациентов группы а+с показатель УО был самый высокий, самый низкий уровень отмечен у умерших пациентов в группе а+с ($p < 0,05$).

Рисунок 4. Динамика изменений показателя среднего АД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания



* - означает статистически значимые отличия между группой а+с и группой контроль ($p < 0,05$)
 ^ - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Рисунок 5. Динамика изменений показателя ЧСС у выживших и пациентов в зависимости от этиологии заболевания

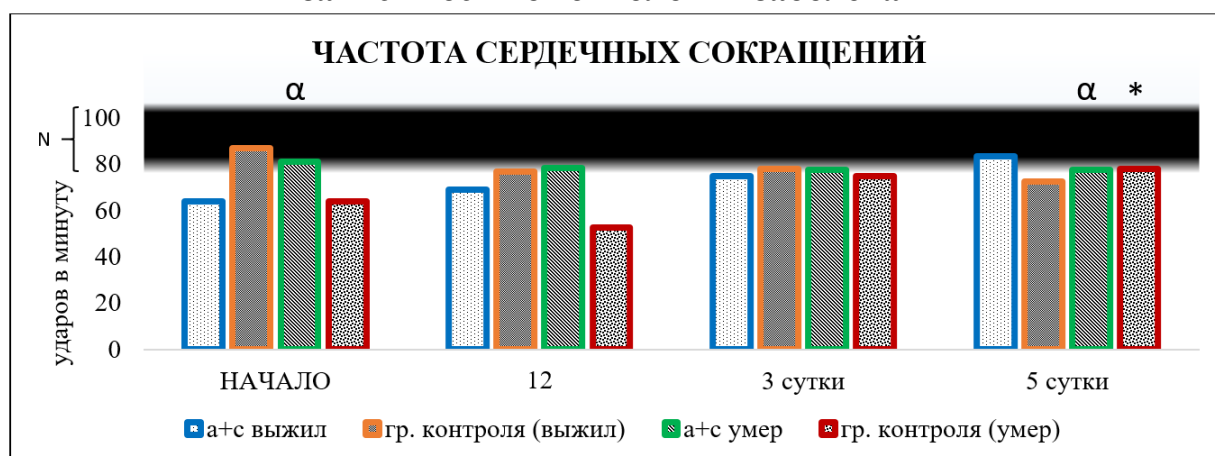
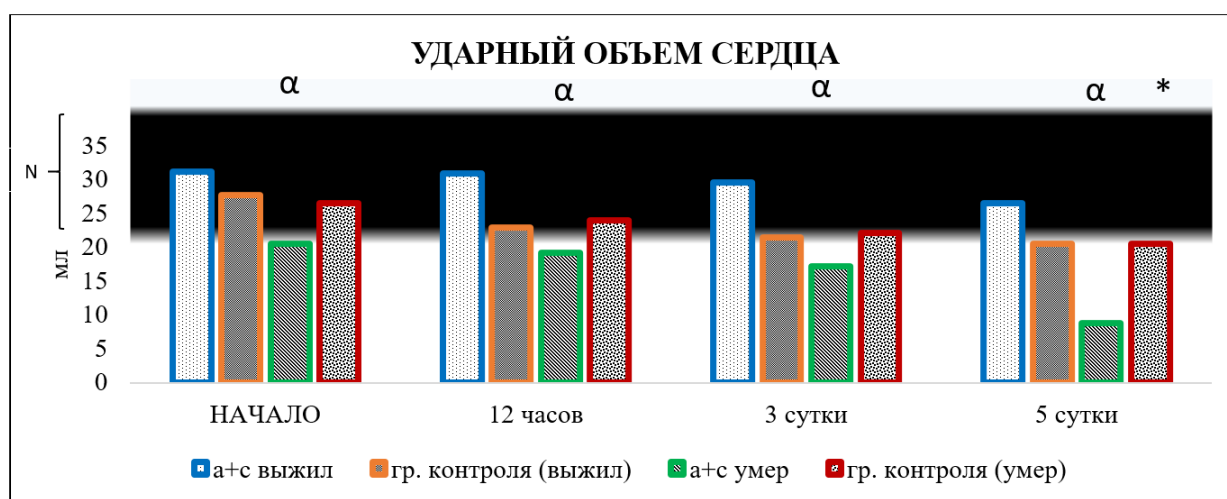


Рисунок 6. Динамика изменений показателя ЧСС у выживших и пациентов в зависимости от этиологии заболевания



* - означает статистически значимые отличия между группой a+c и группой контроль ($p < 0,05$) α- означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Согласно Рисунка 7, во всех исследуемых группах значение сердечного выброса было ниже нормы, однако, у выживших пациентов группы a+c минутный объем сердца был самый высокий, и удерживался на одном уровне на протяжении всего периода исследования. Таким образом, низкий ударный объем и нарастание значения частоты сердечных сокращений указывают на благоприятный исход заболевания.

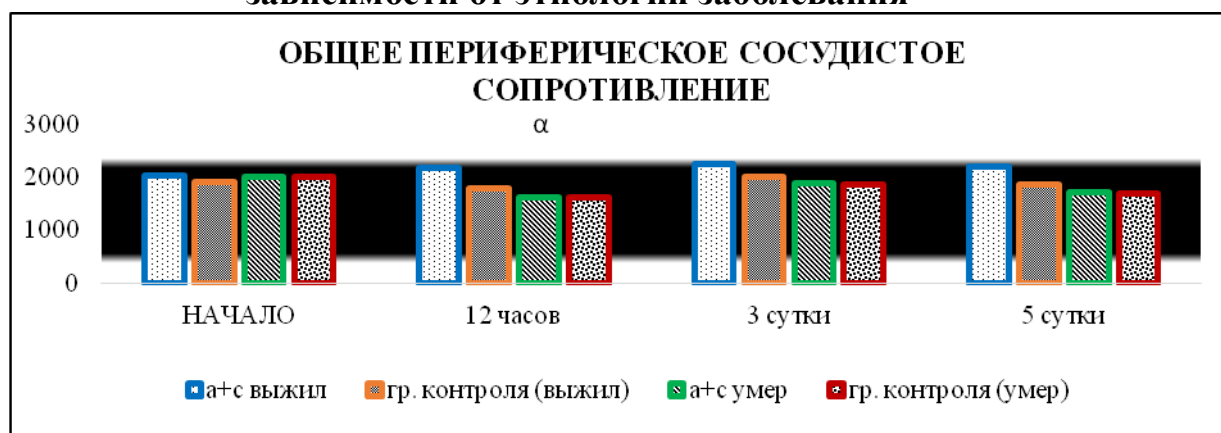
Показатель общего периферического сосудистого сопротивления максимальный (Рисунок 8) в группе a+c у выживших пациентов с модифицированной терапией на всем протяжении исследования, указывая на общее сопротивление всей сосудистой системы выбрасываемому сердцем потоку крови. У остальных групп, к 5-м суткам происходит снижение

параметров ОПСС, даже несмотря на использование модифицированной терапии в группе а+с у умерших пациентов.

Рисунок 7. Динамика изменений показателя сердечного выброса (л/минуту) у выживших и пациентов в зависимости от этиологии заболевания



Рисунок 8. Динамика изменений показателя общего периферического сопротивления сосудов у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания

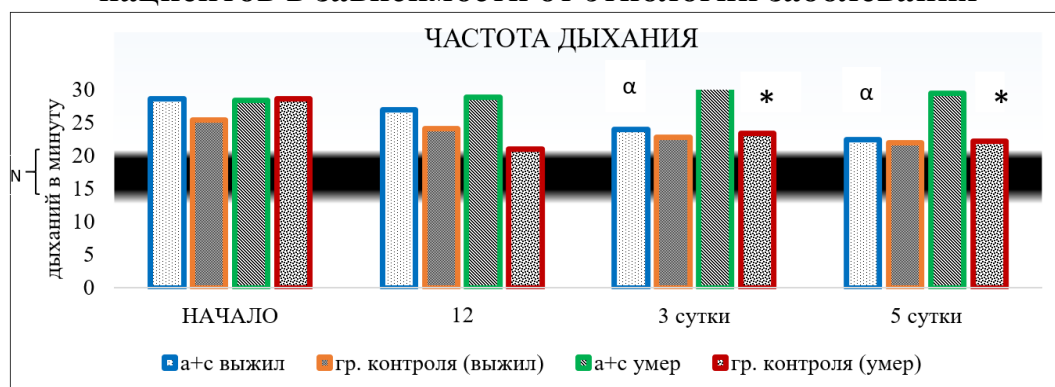


* - означает статистически значимые отличия между группой а+с и группой контроль ($p < 0,05$) ^α - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

В группе а+с у выживших пациентов имеется четкая положительная динамика, характеризующаяся снижением ЧДД к 5-м суткам использования модифицированной ИТ (Рисунок 9). Так, при первоначальном наблюдении, ЧДД у выживших пациентов в группе а+с составила 28,6 (4,7), так 5-м суткам снизилось до значений 22,5 (1,7) в минуту. В группе контроля у выживших пациентов значение ЧДД снизилось незначительно, от 25,4 (6,5) до 22,0 (0,9). Таким образом, максимальное снижение ЧДД к 5-м суткам ИТ наблюдается у выживших пациентов группы а+с. Несмотря на использование модифицированной схемы ИТ, и наступление летального исхода, во всех группах нет выраженного нарастания частоты дыхания, что указывает на

присоединение полиорганной недостаточности, и перехода пациентов в стадию декомпенсации.

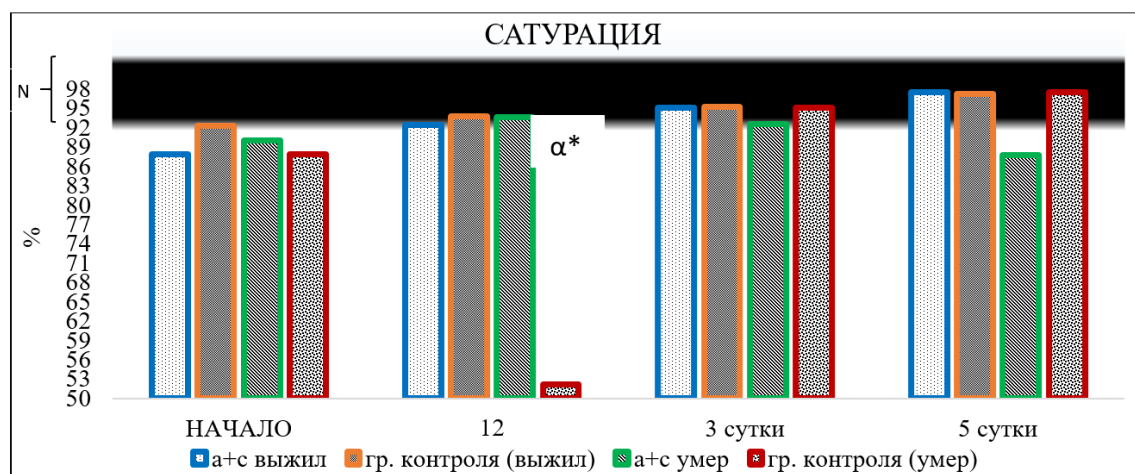
Рисунок 9. Динамика изменений показателя ЧДД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания



* - означает статистически значимые отличия между группой a+c и группой контроль ($p < 0,05$) α - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Несмотря на отрицательных исход заболевания, у умерших пациентов группы a+c значение сатурации высокое (Рисунок 10), в отличие от группы контроля у умерших пациентов, где снижение сатурации отмечено через 12 часов после перевода пациента на НИВЛ. Данный параметр является не показательным, т.к. на всем протяжении терапии, вне зависимости от исхода заболевания и использования терапии, значения сатурации были высокими.

Рисунок 10. Динамика изменений показателя сатурации у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания

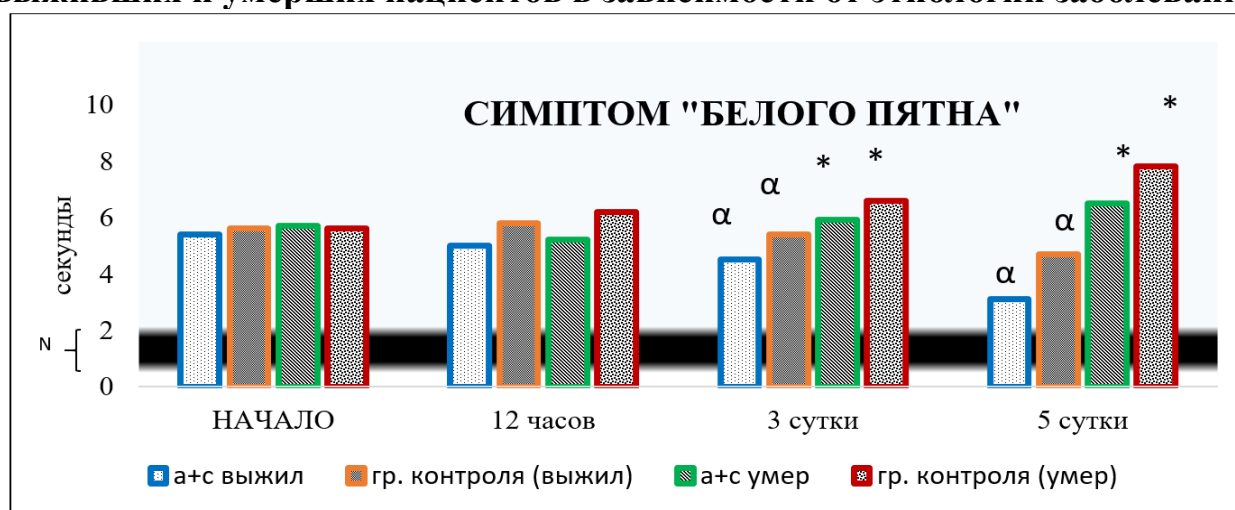


* - означает статистически значимые отличия между группой a+c и группой контроль ($p < 0,05$) α - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Согласно Рисунка 11, достоверные отличия имеются в обеих группах между выжившими и умершими пациентами через 12 часов после начала применения модифицированной терапии и на всем последующем протяжении наблюдения за пациентами ($p < 0,05$). В группе a+c у выживших пациентов, имеется снижение показателей к 5-м суткам, что может являться предиктором

благоприятного исхода заболевания. В группе а+с у умерших пациентов, несмотря на введения модифицированной терапии, значения симптома «белого пятна» нарастают, так же, как и в группе контроля.

Рисунок 11. Динамика изменений показателя капиллярного наполнения у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания



* - означает статистически значимые отличия между группой а+с и группой контроль ($p < 0,05$) α - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Таким образом, уменьшение времени капиллярного наполнения, увеличение показателей сердечного выброса за счет увеличения ударного объема, общего периферического сопротивления сосудов у выживших пациентов группы а+с указывают на изменение вазогенных параметров и положительно сказываются на оксигенации гипоперфузированных участков. Чем выше показатель среднего АД, тем выше возможность благоприятного исхода. В нашем исследовании, несмотря на использование модифицированной схемы, достоверных отличий в показателях диастолического АД и среднего АД выявлено не было. У выживших пациентов через 30 минут после использования адреналина и силденафила отмечено нарастание частоты дыхания, указывая на увеличение притока O_2 к гипоперфузируемым участкам легочной ткани, изменение параметров вентилирования/перфузии. Время капиллярного наполнения четко коррелирует с введением адреналина и силденафила и постепенно снижается в группе а+с у выживших пациентов, указывая на открытие микроциркуляторного русла, путем ликвидации вазоспазма. Следовательно, параметры систолического АД, ЧДД и времени капиллярного наполнения могут использоваться в качестве прогностических инструментов течения и исхода НКИ. Летальность в группе а+с составила 32,4%, (Таблицы 10,11) в отличие от группы контроля – 73,08% (ОШ=5,68; $p < 0,05$), т.е. риск умереть в группе а+с в 2,3 раза ниже, чем в группе контроля. Следовательно, адреналин и силденафил достоверно снижают летальность у пациентов с тяжелым течением НКИ. Для реализации сортировки на этапе приемного отделения, и определения степени тяжести пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне НКИ,

проведен кластерный анализ. Каждый кластер характеризуется специфическими параметрами, которые имеют статистически значимые отличия ($p \leq 0,005$) от других кластеров. Для разделения на 3 кластера ($p < 0,05$), были выделены параметры, которые характеризуются малой инвазивностью и быстротой выполнения: ЧДД, ЧСС, параметры сатурации. В Таблице 12 указаны пограничные параметры показателей, которые разделяют пациентов на 3 кластера, и могут использоваться при первичной сортировке пациентов с острой дыхательной недостаточностью при НКИ. Согласно данным Таблицы 13 – в 1 кластере выживших пациентов было на 23,4% больше, чем умерших. По параметрам с табл. 6 состояние данных пациентов можно оценивать как средней степени тяжести

Таблица 10. Летальность у пациентов с дистрессом вследствие общего адаптационного синдрома на фоне НКИ

Группы исследования	Группа а +с	Группа контроля
Выжившие	19	11
Умершие	7	23
Летальность (%)	32,4	73,08

Таблица 11. Расчет риска летальности у пациентов с дистрессом вследствие общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции

Абсолютный риск		Значимость различия	ОР	ОШ	Хи-квадрат	95% ДИ	
Группа а+с (n=26)	Группа контроля (n=34)					Нижняя граница	Верхняя граница
32,4	73,08	p=0,004	2,3	5,68	8,2	1,84	17,5

Таблица 12. Разделение пациентов на кластеры согласно показателям

ПОКАЗАТЕЛИ	КЛАСТЕРЫ		
	1, n=81	2, n=113	3, n=40
ЧДД (в мин.)	$\leq 23,2$	24-27	$\geq 28,3$
ЧСС (уд. в мин.)	$\leq 71,8$	72-107	$\geq 107,8$
Сатурация (%)	$\geq 84,5$	71-85	$\leq 70,0$

Таблица 13. Летальность пациентов в зависимости от кластерного разделения групп (Абс. / %)

Исход	КЛАСТЕРЫ		
	1, n=81	2, n=113	3, n=40
Перев	50 / 61,7*	54 / 47,8	15 / 37,5
Умер	31 / 38,3	59 / 52,2	25 / 62,5
Риск умереть	1,0	1,8	2,7

Во 2 кластере на 4,4% умерших пациентов больше, чем выживших. Во 2 кластере абсолютный риск умереть составляет 52,2%. Тяжесть состояния данных пациентов необходимо оценивать как тяжелой степени. В 3 кластере на 25% больше умерших пациентов, чем выживших. Абсолютный риск умереть в 3 кластере составляет 62,5%. Тяжесть состояния данных пациентов необходимо оценивать как крайне тяжелой степени. Для разделения пациентов на кластеры, должны совпадать 2 и более параметров. Так, в 1 кластер вошли пациенты с $\text{ЧДД} \leq 23,2$ в минуту, $\text{ЧСС} \leq 71,8$ уд. в минуту и сатурацией на воздухе $\geq 84,5\%$. Состояние оценено как средней степени. Соответственно, данные пациенты могут быть транспортированы в отделение терапевтического профиля с возможностью проведения низкопоточной оксигенотерапии через аппарат Боброва. Лечение проводится согласно Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения НКИ. Во 2 кластер вошли пациенты с $\text{ЧДД} 24-27$ в минуту, $\text{ЧСС} 72-107$ уд. в минуту и сатурацией на воздухе 71-85%. Состояние оценено как тяжелое. Пациентов необходимо госпитализировать в ОИТ с возможностью проведения НИВЛ/ИВЛ. В 3 кластер вошли пациенты в крайне тяжелом состоянии, с выраженной острой дыхательной недостаточностью, низкими показателями сатурации при дыхании атмосферным воздухом (с $\text{ЧДД} \geq 28,3$ в минуту, $\text{ЧСС} \geq 107,8$ уд. в минуту и сатурацией на воздухе $\leq 70,0\%$). Состояние расценено как крайне тяжелое. Пациенты должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии, с возможностью проведения НИВЛ и ИВЛ. При выявлении фазы дистресса вследствие ОАС, возможно применение модифицированной терапии с применением адреналина и силденафила на фоне применения протокола «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11». Таким образом, на этапе приемного отделения, а также для определения маршрутизации пациентов на догоспитальном этапе, для определения степени тяжести и сортировки пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне НКИ, статистически обработано и выделено 3 кластера, которые учитывают параметры: ЧДД, ЧСС, уровень сатурации. Учитывая, что довольно часто нет четких данных и параметров, которые могли бы указать на исход заболевания, необходима «предупреждающая стратегия», которая может в кратчайший срок разделить пациентов с возможностью максимально быстрой транспортировки и назначения схемы ИТ. С целью выявления показаний к назначению модифицированной терапии, нами разработана система быстрого реагирования, которая включает в себя временной промежуток, показатели гемодинамики, параметров дыхания и гемограммы (Рисунок 12).

Рисунок 12. Тактика ИТ пациентов с тяжелым течением НКИ и возможные методы коррекции терапии в зависимости от показателей гемодинамики параметров дыхания и гемограммы

ВРЕМЯ	15 ч и менее	1 удар (стадия тревоги)	- выброс цитокинов (ИЛ 1,6 ФНО) - синдром капиллярной утечки - гипоксия/гипоксемия - активация РААС, ККС, проонкогена MasR, комплемента		- артериальная гипертензия - тахикардия - дегидратация - васкулит - тромбозы/эмболии - энцефалопатия		- ранняя целенаправленная терапия: противовирусная, O ₂ , гепарины, прон-позиция, энтеральное питание, пероральная регидратация		
	16-200 часов	2 удар (стадия резистентности)	- выброс цитокинов (ИЛ 1,6 ФНО, NO) - синдром капиллярной утечки - гипоксия/гипоксемия - истощение РААС, ККС		СПОН: - дыхательная недостаточность (ОРДС) - артериальная гипотензия, аритмии - дегидратация - почечная/печеночная/церебральная - острое повреждение кишечника		- O ₂ /НИВЛ - энтеральное питание - гидрокортизон/адреналин - гепарин - АБ по показаниям - прон-позиция - силденафил		
	Более 200 часов	3 удар (стадия дистресса эустресса)	1) Разрешение (эустресс)		2) Дистресс		- НИВЛ/ИВЛ/ЭКМО - зондовое питание - прон-позиция - гепарин - гидрокортизон/адреналин - силденафил - лечение СПОН		
			ИКИ	ВГИ	ИКИ	ВГИ			
			ЧДД ≥ 23,8 ЧСС ≤ 85,7 Сагур ≥ 84,9 Лимф ≤ 10,9 н/лимф ≤ 12,0 Сат/ЧДД ≥ 3,7 ROX ≥ 12,1 Мон/лимф ≤ 0,6 ЛПП ≤ 17,6 С-м «белого пятна» <5 секунд	ЧДД ≤ 23,7 ЧСС ≤ 85,5 Сагур ≥ 86,1 Лимф < 10,8 н/лимф ≤ 15,3 Сат/ЧДД ≥ 3,7 ROX ≥ 12,1 Мон/лимф ≤ 0,6 С-м «белого пятна» <5 секунд	ЧДД ≥ 25,0 ЧСС ≤ 92,6 Сагур ≤ 79,3 Лимф ≥ 9,0 н/лимф ≥ 18,7 Сат/ЧДД ≤ 3,3 ROX ≤ 10,8 Мон/лимф ≥ 0,9 ЛПП ≥ 23,6 С-м «белого пятна» ≥5 секунд	ЧДД ≥ 25,6 ЧСС ≤ 89,1 Сагур ≤ 80,5 Лимф ≥ 9,3 н/лимф ≥ 17,2 Сат/ЧДД ≤ 3,2 ROX ≤ 9,9 Мон/лимф ≥ 0,8 С-м «белого пятна» ≥5 секунд			
		- снижение ЧДД, ликвидация ДН - увеличение АД - снижение СрАД - ускорение темпа диуреза		- отек мозга (нарастание ЭП) - отек легких/ ОРДС - ОПП - отек ЖКТ - периферические отеки					
		Благоприятный исход				СМЕРТЬ			

Учитывая, что большинство пациентов были госпитализированы позднее 200 часов с момента появления первых клинических симптомов заболевания (недомогание, повышение температуры тела, озноб, вялость, апатия и др.), в работе оценены показатели пациентов только данного временного промежутка, что соответствует стадии резистентности или дистресса, общего адаптационного синдрома на фоне НКИ или ВГП. Так, если у пациента с НКИ, во время 3 удара, более 4-х из нижеперечисленных показателей соответствуют данным критериям ($ЧДД \leq 23,8$, $ЧСС \leq 85,7$, $Сатур \geq 84,9$, $Лимф \leq 10,9$, $н/лимф \leq 12,0$, $Сат/ЧДД \geq 3,7$, $ROX \geq 12,1$, $Мон/лимф \leq 0,6$, $ЛИИ \leq 17,6$, с-м «белого пятна» < 5 секунд), прогноз заболевания благоприятный. Необходима ИТ согласно документа «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11». Если у пациента с ВГП, во время 3 удара, более 4-х из нижеперечисленных показателей соответствуют данным критериям ($ЧДД \leq 23,7$, $ЧСС \leq 85,5$, $Сатур \geq 86,1$, $Лимф \leq 10,8$, $н/лимф \leq 15,3$, $Сат/ЧДД \geq 3,7$, $ROX \geq 12,1$, $Мон/лимф \leq 0,6$, с-м «белого пятна» < 5 секунд), также, вероятно прогноз заболевания благоприятный. Если у пациента с НКИ, во время 3 удара, более 4-х из нижеперечисленных показателей соответствуют данным критериям ($ЧДД \geq 25,0$, $ЧСС \leq 92,6$, $Сатур \leq 79,3$, $Лимф \geq 9,0$, $н/лимф \geq 18,7$, $Сат/ЧДД \leq 3,3$, $ROX \leq 10,8$, $Мон/лимф \geq 0,9$, $ЛИИ \geq 23,6$, с-м «белого пятна» ≥ 5 секунд), тогда данный процесс можно расценивать как стадию дистресса вследствие ОАС, переход в рефрактерный шок, с высоким риском летального исхода. Если у пациента с НКИ, во время 3 удара шока, более 4-х из нижеперечисленных показателей соответствуют данным критериям ($ЧДД \geq 25,6$, $ЧСС \leq 89,1$, $Сатур \leq 80,5$, $Лимф \geq 9,3$, $н/лимф \geq 17,2$, $Сат/ЧДД \leq 3,2$, $ROX \leq 9,9$, $Мон/лимф \geq 0,8$, с-м «белого пятна» ≥ 5 секунд), тогда данный процесс можно расценивать как стадию дистресса вследствие ОАС, переход в рефрактерный шок, с высоким риском летального исхода.

ВЫВОДЫ

В проведенном диссертационном исследовании достигнута цель работы, в виде снижения риска летального исхода у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне НКИ в 2 раза, путем разработки комплекса интенсивной терапии; теоретически обоснованы нарушения, связанные с общим адаптационным синдромом у пациентов с острой дыхательной недостаточностью.

1. У пациентов с ОДН различного генеза выявлено 2 типа реакций ОАС:

- ОАС I типа: характерен для пациентов с ОДН на фоне НКИ и ВГП и включают в себя следующие показатели: изменения показателей микроциркуляции (симптом «белого пятна» 4,02 (0,5) секунд), дыхательной системы (SpO_2 82,7 (8,7)%; частота дыхания 24,5(3,7) в минуту; отношение

сатурации к ЧДД – 3,5 (0,6); индекс оксигенации – 266,4 (60,5); ROX-индекс 11,2 (3,2), формулы крови и индексов (отношение моноцитов к лимфоцитам 0,7 (0,2); количество лимфоцитов 10,0 (8,1); отношение нейтрофилов к лимфоцитам 15,8 (11,9); индекс Гаркави 0,15 (0,2));

- ОАС II типа: характерен для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений и включают в себя следующие показатели: изменения показателей микроциркуляции (симптом «белого пятна» 5,2 (1,1)), дыхательной системы (SpO₂ 91,7 (5,5)%; ЧДД 20,6 (3,1) в минуту; отношение сатурации к ЧДД 4,7 (0,7); индекс оксигенации 388,6 (77,5); ROX-индекс 19,4 (4,9)), формулы крови и индексов (количество лимфоцитов 16,3 (9,9); ЛИИ 10,4 (9,6); отношение нейтрофилов к лимфоцитам 7,7 (6,8); индекс Гаркави 0,35 (0,2); отношение моноцитов к лимфоцитам 0,45 (0,4)).

2. У пациентов с ОДН выявлена стадийность течения ОАС:

- для 1 стадии характерно время от начала заболевания до госпитализации до 15 часов;

- для 2 стадии характерно время от начала заболевания до госпитализации с 16 до 200 часов;

- для 3 стадии характерно время от начала заболевания до госпитализации более 200 часов.

3. На основании исследуемых показателей выявлены предикторы летальности. Достоверные отличия выявлены только в группе пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие нарушения ОАС на фоне НКИ. В группе с нарушением ОАС вследствие ВГП и острыми отравлениями достоверных отличий в показателях выявлено не было.

4. Разработаны модели прогнозирования заболевания на основе изменения показателей отношения нейтрофилов к лимфоцитам и ROX-индекса с различной чувствительностью по нозологиям:

- ОДН на фоне НКИ - 62,5%

- ОДН на фоне ВГП - 69,2%

- ОДН на фоне острых отравлений - 79,4%

5. Разработана и внедрена в практику кластерная система сортировки пациентов с ОДН на фоне НКИ ($p < 0,05$):

- кластер 1: при значениях: ЧДД $\leq 23,2$ дыханий в минуту, ЧСС $\leq 71,8$ ударов в минуту, уровень сатурации $\geq 84,5\%$ - состояние средней степени;

- кластер 2: при значениях ЧДД 24-27 дыханий в минуту, ЧСС – 72-107 ударов в минуту и значения сатурации 71-85% - состояние тяжелое;

- кластер 3: при значениях ЧДД $\geq 28,3$ дыханий в минуту, ЧСС - $\geq 107,8$ ударов в минуту и значения сатурации $\leq 70\%$ - состояние крайне тяжелое.

6. В группе пациентов с ОДН на фоне НКИ, при проведении вторичной сортировки выявлена подгруппа пациентов с выраженными гемодинамическими нарушениями, для которых целесообразно назначение модифицированной адьювантной терапии к основному протоколу ИТ НКИ.

7. В группе пациентов с ОДН на фоне НКИ, применение модифицированной адъювантной терапии в виде адреналина гидрохлорида и силденафила, позволили снизить летальность в 2,3 раза (ОШ=5,68; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения летальности и своевременной смены тактики ИТ, с помощью разработки бинарной логистической регрессии, получены математические модели исхода заболевания у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений при использовании совокупности параметров: отношения нейтрофилов к лимфоцитам и ROX-индекса.

1) для пациентов с ОДН на фоне НКИ:

- при значениях отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 5 и ROX-индекса более 18, летальность менее 30%;
- при значениях отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 15 и ROX-индекса менее 5, летальность более 99,5%;

2) для пациентов с ОДН на фоне ВГП:

- при значениях отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 5 и ROX-индекса более 18, летальность менее 25%;
- при значениях отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 15 и ROX-индекса менее 5, летальность более 95,3%;

3) для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений:

- при значениях отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 5 и ROX-индекса более 18, летальность менее 36%;
- при значениях отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 15 и ROX-индекса менее 5, летальность более 51,7%;

2. Разработана кластерная система, позволяющая определить степень тяжести пациентов и выполнить правильную сортировку.

- 1 кластер: если у пациента ЧДД $\leq 23,2$ в минуту, ЧСС $\leq 71,8$ уд. в минуту и сатурация на атмосферном воздухе $\geq 84,5\%$ - состояние средней степени. При данных параметрах, пациентов можно госпитализировать в отделение терапевтического профиля с целью проведения терапии согласно «Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения НКИ (COVID-19)»;

- 2 кластер: если у пациента ЧДД 24-27 в минуту, ЧСС 72-107 уд. в минуту и сатурация на атмосферном воздухе 71-85% - состояние тяжелое. При данных значениях, пациентов необходимо госпитализировать в отделение ИТ с целью проведения терапии согласно «Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения НКИ (COVID-19)»;

- 3 кластер: если у пациента ЧДД $\geq 28,3$ в минуту, ЧСС $\geq 107,8$ уд. в минуту, и сатурация на атмосферном воздухе $\leq 70,0\%$ - состояние крайне тяжелое. При данных значениях, пациентов необходимо госпитализировать в

отделение ИТ с целью проведения терапии согласно «Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения НКИ (COVID-19)», с определением показаний к назначению модифицированной адъювантной терапии на фоне основной терапии согласно «Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения НКИ (COVID-19)». Полученные данные о разделении пациентов на кластеры, могут использоваться для догоспитального этапа с целью определения маршрутизации пациентов; и на этапе приемного отделения с целью определения тяжести состояния и показаний к госпитализации в ОИТ. У пациентов с НКИ, с явлениями дистресса (МОК- 2,02(0,4) л/минуту, ОПСС- 2010 (302) дин*сек*см⁻⁵, УО- 31,2 (4,6) мл, время капиллярного наполнения 5,6 (0,4) секунды), к терапии рекомендовано назначение адъювантной модифицированной терапии в виде комбинации адреналина гидрохлорида в дозе 0,1% со скоростью 0,005 мкг/кг/минуту в/в через инфузомат и силденафила в дозе 12,5 мг внутрь каждые 8 часов, до снижения времени «капиллярного наполнения менее 3 секунд.

Список работ, в которых опубликованы основные положения диссертации:

1. Колесников А.Н., Плиев А.М., Кучеренко Е.А., Антропова О.С., Мустафин Т.А., Горелов Д.В. Оценка степени тяжести пациентов с политравмой по индексам шока. Архив клинической и экспериментальной медицины.- 2019. - №1.- С.61-68. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,03 а.п.л.) *(соискателем лично выполнен подбор клинического материала, анализ и сравнение результатов)*
2. Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Ахильгова Л.И., Кучеренко Е.А., Мустафин Т.А. Фармакологическая коррекция функциональной недостаточности эпифиза у пациентов с политравмой как составная часть стратегии седативной терапии. Университетская клиника.- 2019.- №1 (30). – С.18-25. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,05 а.п.л.) *(соискателем лично выполнен подбор клинического материала, анализ и сравнение результатов)*
3. Колесников А.Н., Гридасова Е.И., Кучеренко Е.А., Кварацхелия Л.Г., Гончаров В.В., Скоробогатый Р.В. Целесообразность применения пентоксифиллина при COVID-19. Университетская клиника. – 2021. - №1 (38). – С.88-94. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования)
4. Колесников А.Н., Кучеренко Е.А., Кварацхелия Л.Г. Открытое нерандомизированное ретроспективное исследование эффективности применения индекса Гаркави-Уколовой для прогнозирования исходов заболевания. Российский нейрохирургический журнал имени профессора

А.Л.Поленова- Т.Х – 2017, С.120-121. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования)*

5. Кучеренко Е.А., Титова А.Н., Скоробогатый Р.В. Описание клинических случаев проявления тугоухости, как нового синдрома отравления метадоном. Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... Болезнь», 15-16 ноября 2017 г.- Университетская клиника, 2017.- 3 (24), Т.1.- С.102-106. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

6. Колесников А.Н., Плиев А.М., Кучеренко Е.А. Оценка степени тяжести пациентов по индексам оценки шока. III Конгресс военных анестезиологов-реаниматологов 22-23 ноября 2018г.- Санкт-Петербург, С.41-44. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

7. Колесников А.Н., Гридасова Е.И., Кучеренко Е.А., Скоробогатый Р.В. COVID -19: Новые терапевтические стратегии старыми препаратами. Материалы Республиканских Научно-практических Конференций с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии», Донецк, 2021 г., С.66. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

8. Кучеренко Е.А., Кварацхелия Л.Г., Гончаров В.В. Клинико-лабораторные маркеры ковид-инфекции, применимых в стационарах различной оснащенности (ограниченности сил и средств). Материалы Республиканских Научно-практических Конференций с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии», Донецк, 2021г., С.68. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

9. Кузнецов О.Г., Кучеренко Е.А., Непомнящий Н.В. Патоморфологические особенности COVID-инфекции (обзор литературы). Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2021. – №1 (1). – С.106-120. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

10. Кучеренко Е.А., Чернышова Е.А., Кварацхелия Л.Г. COVID-19: как минутный объем крови компенсирует индекс оксигенации и другие вопросы без ответов (часть 1). Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2021.-№1 (1). – С.28-44. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

11. Кучеренко Е.А., Чернышова Е.А., Кварацхелия Л.Г. COVID-19: как минутный объем крови компенсирует индекс оксигенации и другие вопросы без ответов (часть 2). Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2021.-№2 (2). – С.34-42. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).

12. Колесников А.Н., Кучеренко Е.А., Простые и быстрые индексы в прогнозировании тяжести состояния у пациентов с эндогенными и экзогенными интоксикациями. Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2021.-№2 (5). – С.27-41. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

13. Анестезиология, реанимация, интенсивная терапия – А-28[Текст]: учебное пособие / Колесников А.Н., Гридасова Е.И., Городник Г.А., Плиев А.М., Гончаров В.В., Кучеренко Е.А., Мустафин Т.А. – Донецк, 2020- 287 с. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

14. Колесников А.Н., Плиев А.М., Слепушкин В.Д., Тотиков В.З., Кучеренко Е.А. и соавторы. Тактика интенсивной терапии у пострадавших при локальных вооруженных конфликтах и террористических актах в условиях ограниченных медицинских сил и средств (под редакцией Игнатенко Г.А., Тадеева В.Б., Ремизова О.А.) – Донецк – Цхинвал – Владикавказ: Типография ЮОГУ, 2019.-266 с. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

15. Наркоз: стресс, дистресс или адаптация (руководство для врачей). / Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Поляхова Ю.Н. и др.; под ред. Колесникова А.Н., Слепушкина В.Д./ Нарзань: ООО «КЕП», 2022. – 632с. *(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования).*

Список сокращений и условных обозначения:

ИО – индекс оксигенации

ВГП – внегоспитальная пневмония

АД –артериальное давление

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОДН- острая дыхательная недостаточность

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

СрАД – среднее артериальное давление

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращение

FiO₂ – фракция кислорода на вдохе

ROX-индекс – отношение парциальное давления кислорода к фракции вдыхаемого кислорода к частоте дыхательных движений(PO₂/FiO₂/ЧДД)

ОПСС- общее периферическое сосудистое сопротивление

МОК – минутный объем крови

УО- ударный объем