

**Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования «Донецкий национальный медицинский
университет имени М.Горького»**

На правах рукописи

Кучеренко Елена Александровна

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

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор А.Н.Колесников

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 01.012.04

Е.Р.Балацкий

Донецк – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Проблемы оценки степени тяжести пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза. Общий адаптационный синдром.....	15
1.2. Новая коронавирусная инфекция и особенности ее течения.....	19
1.3. Цитокиновый шторм и его составляющие.....	24
1.4. Адреналин, как препарат, влияющий на β -АР, секрецию брадикинина, и снижающий воспаление.....	30
1.5. Гистамин, как биогенный амин при любом виде воспалительной реакции.....	35
1.6. Роль кальция у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	37
1.7. Силденафил, как препарат, снижающий преднагрузку правого желудочка	39
1.8. Вазоплегия, как главный компонент «цитокинового шторма».....	43
1.9. Диагностика тяжести состояния и критерии прогнозирования исхода заболевания у пациентов с острой дыхательной недостаточностью разной этиологии.....	46
РАЗДЕЛ 2. Материал и методы	52
2.1. Характеристика клинического материала	52
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	56
РАЗДЕЛ 3. Клинико – статистическое описание показателей у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза вследствие общего адаптационного синдрома.....	69
РАЗДЕЛ 4. Разработка математической модели исхода заболевания у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции,	

внебольничной	пневмонии	и	острых
отравлений.....			87
РАЗДЕЛ 5. Направления интенсивной терапии для пациентов с общим			
адаптационным синдромом в фазе дистресса у пациентов с тяжелым			
течением новой коронавирусной инфекцией.....			
			99
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.....			119
ВЫВОДЫ.....			147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....			150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....			152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....			173
ПРИЛОЖЕНИЕ.....			175

ВВЕДЕНИЕ

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. et al., 2013). Первичным патологическим механизмом является отек альвеол и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, приводящих к развитию гиперкапнии, (Donowitz GR. et al., 2010; Chaudhuri N. et 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 et 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. at al., 2020; Xie J. at 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 at al., 2020; Kritas S.K. at 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.

Изучен и обоснован синдром острой дыхательной недостаточности и его динамика на фоне общего адаптационного синдрома. Внедрены в клиническую практику новые методы диагностики, ИТ, что позволило снизить летальность у пациентов с НКИ.

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 (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)). 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 $\geq 8,3$ 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 силденфилом 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 не рандомизированное 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 (ЧДД $\leq 23,2$ в минуту, ЧСС $\leq 71,8$ в минуту, сатурации $\geq 84,5\%$) — пациенты средней степени тяжести;

- кластер 2 (ЧДД 24-27 в минуту, ЧСС 72-107,7 в минуту, сатурации 71-85%) — пациенты тяжелые;

- кластер 3 (ЧДД $\geq 28,3$ в минуту, 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 таблицей, 28 рисунками, 2 приложениями. Список использованной литературы изложен на 18 страницах и включает 181 источник, из которых 176 латиницей, 5 — кириллицей, 131 источников — за 2014-2021 гг.

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблемы оценки степени тяжести пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза. Общий адаптационный синдром

Действие любого стрессора запускает развитие общего адаптационного синдрома (ОАС). 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.) [1]. Термин введён учёным Гансом Селье в 1936 году [2]. Решающим для становления стрессовой реакции является то, предъявляет ли раздражитель дополнительные требования к организму, вызывает ли потребность к адаптации, включение приспособительных механизмов. Выраженность стрессовой реакции будет зависеть от интенсивности и длительности стрессора, и будет определяться адаптационным потенциалом самого организма.

В развитии ОАС выделяют 3 стадии (по Селье):

Стадия тревоги: этап становления реакции адаптации, которая заключается в мобилизации имеющихся резервов организма. Главным пусковым моментом стресса является активация лимбической системы, ретикулярной формации и ствола мозга. В данных структурах происходит получение и анализ сигналов нервных и гуморальных влияний, вызванных стрессором. Сигнал передается разным органам-мишеням, которые приводят к развитию специфических для данного стрессора изменений, которые и составляют, по мнению Г. Селье, сущность стресса, и проявляются в виде ОАС.

Также важное значение для стресса — определяется активацией гипоталамуса. Гипоталамус — это орган ЦНС, который получает информацию о любом стрессоре и запускает работу всей стресс-системы, координирует эндокринные, метаболические и поведенческие реакции организма, за счет высвобождения рилизинг-факторов, либеринов, КРГ, АКТГ. Последний, в свою очередь запускает секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников — кортизола и кортикостерона, повышает тонус симпатической нервной системы, путем высвобождения из мозгового вещества норадреналина и адреналина.

Стадия тревоги возникает в момент действия стрессора и может продолжаться в течение 48 часов. Ее выраженность зависит от силы и продолжительности действия стрессора. Стадия тревоги подразделяется на две фазы: шока (потрясения) и противошока.

В фазе шока возникает угроза всем жизненно важным функциям организма, преобладают катаболические реакции в тканях над анаболическими. В этой стадии возрастает секреция катехоламинов, глюкокортикоидов, но, с другой стороны, в еще большей степени возрастает потребность тканей в глюкокортикоидах, так как резко повышается степень их потребления тканями, что приводит к относительной недостаточности глюкокортикоидов, несмотря на их повышенную продукцию. В данный период сопротивляемость организма снижается, и если действия стрессора выходят за пределы компенсаторных возможностей организма, то может наступить смерть. Однако, если механизмы адаптации превалируют, то наступает фаза противошока, переходного этапа к следующей стадии ОАС.

Стадия резистентности — характеризуется перестройкой и мобилизацией организма к действию стрессора. Эффективность антистрессовой защиты организма определяется работой 2-х систем: а) стресс-реализующей системы (в ткани и в кровь выбрасываются медиаторы — дофамин, норадреналин и гормоны — адреналин и кортизол); б) стресс-лимитирующей системы (ГАМК-эргическая и опиоидэргическая система организма). Продолжается усиленная выработка адаптивных гормонов — катехоламинов,

ГК, однако уровень их секреции снижается по сравнению с первой стадией. Катехоламины усиливают секрецию глюкагона и тормозят продукцию инсулина, в результате чего его уровень в крови значительно снижается, усиливается продукция соматотропного гормона и пролактина.

Если сила и длительность стрессора не угасает, то адаптационные возможности организма утрачиваются, что приводит к развитию третьей стадии ОАС – *стадии истощения (дистресса)*. Развивается истощение пучковой зоны коры надпочечников, и уменьшение продукции глюкокортикоидов. Эта стадия характеризуется снижением активности симпато-адреналовой системы, угнетением всех защитных процессов в организме, низкой сопротивляемостью организма к стрессорам. На этой стадии появляются изменения, которые свойственны стадии тревоги, но, зачастую имеющие необратимый характер, приводящие к смерти. На этой стадии развивается уже абсолютная недостаточность ГК, обусловленная истощением пучковой зоны коры надпочечников. Стадия истощения характеризует собой переход адаптивной стресс-реакции в «болезни адаптации» или дистрессу [145, 146].

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. Согласно Г. Селье, условием возникновения заболевания и серьезного его течения является, по Г. Селье, "истощение механизмов защиты".

Одним из проявлений «болезни адаптации», согласно Г. Селье, является развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН), например, при внегоспитальной пневмонии (ВГП), которая характеризуется высокой летальностью в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и составляет до 40% [187]. Первичным патологическим механизмом является отек альвеол и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, приводящих к развитию гиперкапнии, гипоксемии [147, 159]. Главным методом ИТ ВГП является

кислородная поддержка, в том числе высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких [148].

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 [149, 162]. Острый респираторный дистресс-синдром у этих пациентов протекает с сохраненной комплаентностью (в отличие от типичной пневмонии) [17, 160, 161], хорошей переносимостью гипоксемии [150] и гиперперфузией альвеол, вовлеченных в воспалительный процесс. Главная особенность патологического процесса — развитие микро- и макрососудистого тромботического синдрома (васкулитоподобный синдром), повышение проницаемости эндотелия, развитие эндотелиальной дисфункции [151,21], и нарушение свертывания крови. Но, 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 (ОАС).

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%) [6], также целесообразно рассмотреть эту группу пациентов в контексте ОАС. С целью коррекции гиперкапнии, гипоксемии и купирования токсического отека головного мозга также требуется проведение оксигенотерапии (низкопоточная оксигенотерапия, ИВЛ) в качестве доставки/потребления кислорода тканями и органами.

Следовательно, остается открытым вопрос: «Почему некоторые пациенты в ОИТ, с ОДН различного генеза, несмотря на проводимую терапию, выживают, а некоторые из них умирают?». Очевидно, что актуальным является выявление связи показателей летальности у пациентов в ОИТ с ОДН различного генеза на фоне ОАС.

1.2. Новая коронавирусная инфекция и особенности ее течения

На сегодняшний день актуальной темой многих отраслей медицины является определение маркеров тяжести заболевания и прогрессирования НКИ. Своевременное выявление пациентов, которые могут перейти в тяжелую или критическую стадию, имеет решающее значение для раннего и целенаправленного лечения и удачного прогноза, а также способствует лучшему распределению ограниченных медицинских ресурсов для пациентов. Кроме того, сходство клинических симптомов на ранних стадиях подтвержденных случаев НКИ с Со-инфекциями (другие виды пневмонии, грипп и др.), затрудняет назначение ранней целенаправленной терапии. Любой неправильный диагноз будет иметь нежелательные последствия в борьбе с эпидемией, поскольку никаких действенных методов лечения НКИ, на сегодняшний день не существует, а некоторые указывают на отсутствие пользы или даже на возможность причинения вреда здоровью (более 20 препаратов до настоящего момента проходят многочисленные клинические испытания) [4, 5], существует острая необходимость в перепрофилировании лекарственных средств, чтобы утвержденные препараты можно было эффективно использовать для лечения пациентов с НКИ, с минимальными побочными эффектами. Это остро необходимо в условиях кризиса общественного здравоохранения, основываясь, прежде всего, на надежной доказательной базе. Необходимо найти препараты, обладающие высокой безопасностью, имеющие оптимальную

дозировку и хорошо изученную фармакокинетику, которые будут давать возможность минимизировать осложнения и снизить риск летального исхода.

Новая коронавирусная инфекция — это инфекция дыхательных путей, вызванная новым коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2) [3]. Проявления инфекции SARS-CoV-2 варьируются от бессимптомных, до легких или умеренных респираторных и нереспираторных симптомов, тяжелой пневмонии НКИ и ОРДС с полиорганной недостаточностью.

Ведущим симптомом пневмонии НКИ является гипоксемия, которая может быстро прогрессировать до различных стадий острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), определяемого как нарушение оксигенации, то есть отношение парциального давления артериального кислорода (P_{aO_2}) к фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (F_{iO_2}) [7-10]. По крайней мере, у 10% пациентов с тяжелой формой НКИ, в итоге будет развиваться острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и поражение нескольких органов в течение 8–14 дней от начала заболевания [12]. Летальность при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) варьирует от 26 до 61 % [13-16]. По имеющимся данным, дыхательная недостаточность НКИ отличается от «типичного» ОРДС по нескольким аспектам, включая сохраненную комплаентность дыхательной системы [17, 18], хорошую переносимость гипоксемии («счастливая гипоксемия») [19], которая имеет несоответствие клинической картины и объема поражения легочной ткани. Одно исследование продемонстрировало одышку только у 19% пациентов, у которых были низкие значения индекса оксигенации [19], указывая на развитие «счастливой гипоксемии». Также важными звеньями для НКИ являются выраженный микро- и макрососудистый тромботический синдром (васкулитоподобный синдром), повышение проницаемости эндотелия, развитие эндотелиальной дисфункции [20, 21], нарушения свертывания крови, и полиорганной недостаточности [22]. Некоторые источники описывают несоответствие перфузии, т.е. на СКТ, в здоровых участках легочной ткани

обнаруживаются гипоперфузируемые участки, а на пораженных развивается гиперперфузия [153].

Было предложено несколько гипотез для объяснения гипоксии, включая специфические эффекты SARS-CoV-2 на хемочувствительность кислородных рецепторов [23], снижение диффузионной способности легочной ткани [24] и потерю гипоксических сосудосуживающих механизмов. [25-27]. Механизмы, способствующие тяжести течения НКИ, включают повышенную вентиляцию мертвого пространства, вторичную по отношению к эндотелиальному воспалению и микротромбам, повышенный диффузионный барьер, вторичный по отношению к альвеолиту и отеку легких, и образование шунтов справа налево, вторичное по отношению к ателектазу, что связано с увеличением отека и фиброза в долгосрочной перспективе. Все эти механизмы, в совокупности снижают газообменные мощности.

Инфекция SARS-CoV-2 не ограничивается легкими. Сосудистые нарушения часто носят системный характер и характеризуются генерализованной вазодисрегуляцией, включая застой, нарушение эндотелиального барьера и контроль проницаемости, нарушение клеточных мембран, локализованное эндотелием воспаление и активное (клинически очевидное) протромботическое состояние эндотелиальных клеток, в качестве вероятного причинного фактора, локализуемого в легких, мозге, сердце, почках, кишечнике и печени [29-31].

Учитывая, что имеется высокий риск развития тяжелого течения НКИ, необходимо рассмотреть вопрос о развитии вирусного сепсиса и шока у данных пациентов. Чаще всего, пациенты с НКИ обращаются за медицинской помощью через 7-10 суток от начала заболевания. Лишь небольшой процент данных пациентов попадают на стационарное лечение в ОИТ, в связи с выраженной дыхательной недостаточностью, нарушением гемодинамики. Учитывая определение общего адаптационного синдрома и его стадийности, пациенты поступают в ОИТ уже в стадии резистентности, или в стадии истощения, когда необходимо применение специфических методов лечения. Сепсис является

наиболее распространенной причиной экстренной госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и одной из основных причин смерти среди госпитализированных пациентов в ОИТ [32, 33]. С самого начала пандемии различные сообщения указывали на то, что, хотя есть некоторые уникальные особенности, относящиеся к НКИ, многие из его острых проявлений похожи на сепсис, вызванный другими возбудителями [154]. Хотя патогенез НКИ не был полностью объяснен, данные, полученные от госпитализированных пациентов, показали, что уровни цитокинов в сыворотке крови высоки у тяжелых пациентов с НКИ [34, 35], аналогично тем, которые обнаружены у пациентов с сепсисом. Текущее определение ссылается на сепсис как на опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию. Однако определение сепсиса является сложным вопросом, и следует подчеркнуть, что сепсис — это клинический синдром, который определяется характеристиками как возбудителей, так и пациентов (включая такие переменные, как возраст, пол, основное заболевание). Терминология, касающаяся сепсиса, меняется с течением времени и, вероятно, будет развиваться в дальнейшем на основе новых идей, а также обнаружения новых патогенов и диагностических инструментов. Хотя сепсис может возникнуть в результате вирусной этиологии, вирусы, до недавнего времени, не были так заметно вовлечены в этиологию, как другие патогены — бактерии и грибы.

Некоторые исследователи утверждают, что тяжелые и крайне тяжелые пациенты соответствуют диагностическим критериям сепсиса и септического шока в соответствии с Международным консенсусом Sepsis-3 и рекомендуют использовать термин «вирусный сепсис» [36, 37].

В настоящее время рекомендуется использовать оценку последовательной органной недостаточности (SOFA) для выявления как сепсиса, так и септического шока. Оценка SOFA содержит параметры оценки, относящиеся к шести системам органов, включая функцию дыхания, коагуляцию, функцию печени и почек, и кровеносную и центральную нервную

систему [38]. Острое изменение общего балла SOFA ≥ 2 балла в соответствии с исходной оценкой, вытекающей из инфекции, принимается как дисфункция органов, которая связана с внутрибольничной смертностью более 10%. У пациентов, не имеющих ранее существовавшей дисфункции органов, базовый балл SOFA считается равным нулю.

Тромбоэмболия и гиперкоагуляция являются другими компонентами патогенеза тяжелой формы НКИ [155,156]. Хотя патогенез гиперкоагуляции до конца не изучен, было указано, что все три компонента триады Вирхова (эндотелиальная травма, застой и гиперкоагуляционное состояние) играют важную роль в содействии образованию сгустков при тяжелой НКИ [40]. Некоторые исследователи предположили, что тяжелое течение НКИ сопровождается микрососудистым заболеванием, при котором вирус активирует эндотелиальное воспаление и травму. Гиперкоагуляция вместе с воспалительным состоянием возникает у многих пациентов с тяжелой инфекцией [41].

Вирусный сепсис имеет некоторые сходства, но также и некоторые различия по сравнению с бактериальным сепсисом. При бактериальном сепсисе системное воспаление, затрагивающее несколько органов, является более доминирующим, чем при сепсисе НКИ. В то время как бактериальный сепсис вызывает раннее и внезапное клиническое ухудшение, вирусные заболевания могут демонстрировать относительно позднее начало и хроническое течение. Согласно данным литературы, пик клинических проявлений НКИ приходится на 10-11 сутки от начала заболевания [40].

В недавнем всестороннем исследовании, изучающем этиологию сепсиса, расширенную распространенность инфекции в интенсивной терапии, наиболее распространенными местами инфекции были определены легкие (64%), брюшная полость (20%) и кровотоки (15%). Наиболее распространенными патогенами были грамотрицательные бактерии (62%), грамположительные кокки (47%) и грибы (19%) [43].

Кампания по выживанию при сепсисе выпустила руководство по ведению тяжелобольных пациентов в отделении интенсивной терапии с НКИ. Это руководство содержит аспекты инфекционного контроля, лабораторной диагностики и образцов, гемодинамической поддержки, вентиляционной поддержки и терапии НКИ [44]. Руководство Кампании выживания при сепсисе обобщило свои рекомендации по лечению по трем основным разделам: гемодинамика, вентиляция и терапия, которые могут соответствовать мнемоническому правилу ИТ сепсиса и шока – VIP-терапия (вентиляция, инфузионная терапия и вазопрессорная поддержка).

Учитывая, что имеется стадийность общего адаптационного синдрома, следует задаться вопросом, имеются ли какие-то различия показателей гемодинамики, лейкограммы у пациентов с острой дыхательной недостаточностью разной этиологии и возможно ли снижение летальности у пациентов с НКИ в стадии дистресса ОАС.

Таким образом, в отделение интенсивной терапии попадают пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением НКИ, которых необходимо рассматривать с точки зрения вирусного сепсиса. Многие пациенты с НКИ соответствуют диагностическим критериям «Сепсис 3», и, следовательно, основные элементы и принципы подхода к лечению должны быть направлены на стабилизацию гемодинамики, микроциркуляцию, вентиляцию и перфузию, которые смогут ограничивать повреждение тканей и органов и потенциально улучшать результат.

1.3. Цитокиновый шторм и его составляющие

У пациентов с НКИ, часто наблюдаются сухой кашель и одышка. Важно отметить, что тахипноэ может отличаться у разных пациентов, и может заканчиваться как нарастанием дыхательной недостаточности с развитием летального исхода, так и внезапным выздоровлением. Компьютерная томография органов грудной полости выявляет односторонние или

двусторонние помутнения в виде «матового стекла», которые могут прогрессировать до консолидаций на протяжении всего периода заболевания [45]. Ограничение инфузии улучшает оксигенацию и уменьшает одышку, а также рутинное применение антикоагулянтов, может приводить к неконтролируемому тромбообразованию за счет развития относительной гиповолемии, которое и является чаще всего причиной смерти у данных пациентов. Поэтому все свое внимание мы направили на детальное изучение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и калликреин-кининовой системы (ККС), так как они крепко сплетены ангиотензинпревращающим ферментом, который одновременно запускает каскад вазоконстрикторного и вазодилатирующего звеньев с позиции развития «цитокинового шторма».

Термин «цитокиновый шторм» вызывает яркие сбои в работе иммунной системы и неконтролируемые вспышки воспалительной реакции. Этот термин привлекает внимание общественности и научного сообщества и все чаще используется как в средствах массовой информации, так и в научной литературе. Хотя общая концепция чрезмерного или неконтролируемого высвобождения провоспалительных цитокинов хорошо известна, фактическое определение того, что составляет «цитокиновый шторм», отсутствует. Более того, нет полного понимания молекулярных процессов, которые вызывают «цитокиновый шторм», или того, какие терапевтические стратегии могут быть использованы для предотвращения или его подавления.

Первое упоминание определения «цитокинового шторма», было сделано в статье, опубликованной в 1993 году, как о болезни «трансплантат против хозяина» [46]. Использование этого понятия в исследованиях инфекционных заболеваний началось в начале 2000 г. в отчетах о цитомегаловирусе, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, связанном с вирусом Эпштейна-Барра, стрептококке группы А, вирусе гриппа, вирусе натуральной оспы и коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [47]. В 2005 году был применен термин «цитокиновый шторм», в контексте инфицирования вирусом птичьего гриппа H5N1 [48], после чего он стал чаще

появляться в научной литературе. Также имеются данные реакции «трансплантат против хозяина» при рассеянном склерозе, панкреатите, синдроме полиорганной дисфункции [49], «птичьим гриппе».

Цитокиновый шторм Covid-19, можно рассматривать как сложную сеть, которая была описана Tisoncik и др. [50], как «серия перекрывающихся, перемежающихся сетей, каждая из которых имеет определенную степень резервирования и альтернативные пути».

Цитокины представляют собой разнообразную группу небольших белков, которые секретируются клетками с целью межклеточной передачи сигналов и коммуникации. Они обладают аутокринной, паракринной и / или эндокринной активностью и, посредством связывания с рецепторами, могут вызывать различные ответы в зависимости от цитокина и клетки-мишени. Среди многих функций цитокинов, ведущие роли занимают контроль пролиферации и дифференцировки клеток, регуляция ангиогенеза, иммунных и воспалительных реакций. Эти процессы имеют важное значение в отношении определения ключевых этапов цитокинового ответа на инфекцию и нацеливания на конкретные цитокины для терапевтического вмешательства.

Воспаление, связанное с цитокиновым штормом, начинается на локальном участке и распространяется по всему телу через большой круг кровообращения. *Tumor* (опухоль или отек), *rubor* (покраснение), *calor* (тепло), *dolor* (боль) и *functio laesa* (потеря функции) являются отличительными признаками любого острого воспаления. При любой локализации эти реакции увеличивают кровоток в месте повреждения, позволяют лейкоцитам сосудов и белкам плазмы достигать внесосудистых участков, повышают локальную температуру (что является преимуществом для защиты хозяина от бактериальных или иных инфекций) и вызывают боль, тем самым предупреждая «хозяина». Эти реакции часто возникают за счет функции местных органов, особенно когда отек ткани вызывает повышение внесосудистого давления и снижение перфузии тканей. Компенсаторные процессы восстановления инициируются вскоре после начала воспаления, и во

многих случаях полностью восстанавливают функции тканей и органов. Когда первичный этиологический агент, вызывающий воспаление, повреждает местные тканевые структуры, происходит заживление с фиброзом, который может привести к стойкой дисфункции органа или нескольких органов, либо дать развитие синдрома полиорганной недостаточности, и привести к развитию смерти.

Цитокиновый шторм лучше всего иллюстрируется тяжелыми легочными инфекциями, при которых местное воспаление распространяется в системный кровоток, вызывая системный сепсис, который определяется стойкой гипотонией, гипер- или гипотермией, лейкоцитозом или лейкопенией и часто тромбоцитопенией [51]. Помимо инфекций легких, «цитокиновый шторм» является следствием тяжелых инфекций желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, центральной нервной системы, кожи и суставов. Синдром сепсиса вызывают вирусные, бактериальные и грибковые инфекции легких, и эти этиологические агенты трудно дифференцировать по клиническим признакам. В легких это сопровождается рекрутированием нейтрофилов и повреждением дыхательных путей и альвеолярного эпителия, что приводит к транссудации белка [52, 53]. Острого воздействия провоспалительных факторов достаточно, чтобы вызвать респираторные симптомы (обструкция дыхательных путей, сухой кашель и повышенная гиперреактивность дыхательных путей), воспаление (отек слизистой оболочки дыхательных путей) и нейтрофильную инфильтрацию [54, 55]

Патогенез цитокинового шторма COVID-19 проходит по четырем осям, имеющим множество компонентов, которые могут взаимодействовать друг с другом. Эти взаимодействия подразумевают сложную природу «цитокинового шторма» COVID-19. И виной этому является своеобразная «разбалансировка» РААС.

1. Ось ангиотензин-II / ангиотензин 1 рецептор (AT1R) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система является важнейшей системой регуляции гомеостаза человеческого тела. Путь ACE-Ang II-AT1R называется классической осью РААС. РААС посредством вазоактивных пептидов регулирует артериальное давление, объем жидкости, баланс натрия и калия. Эта система также играет важную роль как в стимулировании и поддержании воспаления, так и его подавлении [56]. Также, компоненты РААС действуют в различных органах и системах, как сигнальные молекулы, модулирующие окислительный стресс, пролиферацию клеток, ремоделирование тканей и апоптотическую или некротическую гибель клеток [57-60].

Активация системы РААС может вызывать воспаление в независимом механизме кровяного давления через рецептор AT1 в почках и сосудистой сети. Повышенная продукция Ang II и активация AT1R сопровождаются провоспалительным ответом, это происходит за счет активации каскада комплемента. Ang II может активировать путь ядерного фактора каппа В (NF- κ B), запуская механизм развития вазоплегии, и увеличении продукции IL-6, TNF α , IL-1B и IL-10.

Фермент ACE2 экспрессируется в сердце, почках, семенниках, желудочно-кишечном тракте и легких. SARS-CoV-2 использует ACE2 в пневмоцитах II типа альвеол легких в качестве рецептора клеточного входа.

2. Ось ACE2 / MasR (рецептор протоонкогена MAS).

Защита эндотелия сосудов и клеток почечных канальцев, диурез и зависимые от расширения сосудов Ang- (1-7) эффекты осуществляются посредством MasR. Рецепторы Mas экспрессируются в эпителии и гладких мышцах бронхов; следовательно, Ang (1-7) может выполнять функции противовоспаления, антиоксидантного стресса, антифибринолиза, антипролиферации, вазодилатации посредством активации MasR.

3. Ось Комплемента.

Система комплемента — это система, которая способствует врожденному иммунному ответу, играет ключевую роль в инактивации микроорганизмов и

вирусов. Это группа 26 сывороточных белков, которые выполняют защитные функции при участии гранулоцитов и макрофагов. Одним из путей работы комплемента является взаимодействие АТ2 и рецепторов ангиотензина 1, активация производства серпина, который запускает провоспалительный ответ, путем ингибирования калликреина. Инактивация вируса каскадом комплемента включает поглощение вируса и его клиренс фагоцитарными клетками, что приводит к предотвращению прикрепления к их рецепторам, лизис вируса за счет образования пор, и разрушения его мембраны за счет образования комплекса мембранной атаки [61].

4. Ось рецепторов ACE2 / DABK (дез-Arg (9) – брадикинин) / брадикинина B1.

Калликреин-кининовая система (ККС) представляет собой группу белков крови, которые играют важную роль при воспалении, регуляции тонуса сосудов, диуреза, и коагуляции. Биологически активными компонентами ККС являются брадикинин и калидин. Это одна из ключевых каскадных протеолитических систем плазмы крови, которая взаимодействует непосредственно с РААС.

ККС состоит из группы белков-предшественников (кининоген), активных полипептидов (кининов), и набора активирующих (калликреин, аминопептидазы, кининаза I) и ингибирующих ферментов (кининаза II).

В почках, миокарде, поджелудочной железе, простате, слюнных железах, печени, синтезируется прекалликреин, который, при воздействии фактора Хагемана трансформируется в калликреин, активирующий брадикинин и калидин из кининогена. Калидин (лизин-брадикинин) является главной каскадной протеолитической системой плазмы крови. Он действует на рецепторы брадикинина I и II типа, преимущественно паракринно и аутокринно. В свою очередь, брадикинин воздействует в основном на рецепторы брадикинина II типа (эндотелий, фибробласты, железистый эпителий, гладкомышечные клетки сосудов, кишечник, трахея, матка, желчный пузырь, почки, сердце, скелетные мышцы, ЦНС), приводя к защите от

ишемически-реперфузионных повреждений. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистого русла, хемотаксис нейтрофилов, стимулирует болевую афферентацию.

Сосудорасширяющие эффекты брадикинина преимущественно опосредуются через рецепторы брадикинина II типа, который в избытке содержится в эндотелии сосудов. Активация рецепторов брадикинина II типа вызывает каскад с участием синтазы оксида азота (NOS), что приводит к синтезу оксида азота (NO) и цГМФ. Брадикинин и его активный метаболит des-Arg9-брадикинин также активируют рецепторы брадикинина I типа, который появляется при возникновении воспалительных стимулов вследствие повреждения тканей, играя роль хронического болевого синдрома [63-64]. Активация обоих рецепторов брадикинина I и II типа опосредует массивную сосудистую проницаемость и воспаление, вызывая заметное повышение уровней воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 и фактор некроза опухоли (ФНО) причастен к «цитокиновому шторму», наблюдаемому при ОРДС SARS-CoV-2 [65, 66].

Помимо действия на воспаление и сосудистый тонус, при повреждении эндотелия сосудов, брадикинин активирует макрофагально-моноцитарную систему (ММС), которая выполняет барьерную функцию гемостаза, однако же нарушает микроциркуляцию в органах. ММС запускает внутренний путь свертывания крови путем секреции тканевого тромбопластина (фактор III), запуская каскад образования тромбина, фибрина и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Согласно литературным данным, большой процент пациентов с КОВИД-19 умирает от тромбозов разной локализации. Поэтому, стоит задуматься над тем, чтобы снизить выброс гистамина, вследствие воспаления и тем самым уменьшить процент развития постковидных осложнений.

Все эти данные, дали толчок для дальнейших размышлений о поиске препарата, способствующего снижению воспаления, снижению тромбообразования за счет ингибирования брадикинина путем блокады

калликреина, и в тот же момент, снижению преднагрузки правого желудочка, путем воздействия на производство оксида азота.

1.4. Адреналин, как препарат, влияющий на β -АР, секрецию брадикинина, и снижающий воспаление

Катехоламины играют важную роль в физиологической регуляции четырех основных систем организма: сердечно-сосудистой (гемостаз, РААС и ККС), дыхательной (вентиляция и перфузия), метаболической и иммунной системах — тех, на которые в наибольшей степени влияет НКИ [67, 68]. Все эти системы тесно связаны между собой и выполняют широкий спектр функций в организме [68, 69], в т.ч. и защитных, при возникновении стрессового фактора.

Адреналин — вазоактивный агент, который обычно применяется при сердечно-легочной реанимации. Однако остается неясным, может ли адреналин также помочь пациентам с тяжелой формой НКИ, с целью купирования ОРДС, в качестве воздействия на адренорецепторы и ингибицию синтеза гистамина и брадикинина.

В литературе описаны состояния, при которых отмечается избыток катехоламинов, например, феохромоцитома (опухоль надпочечника, которая продуцирует и секретирует адреналин и норадреналин, которые могут приводить к выраженным изменениям в легких (вазоплегия), коронарных артериях (инфаркт миокарда), цереброваскулярных нарушениях (инсульт) при сохраняющемся системном сосудистом тонусе (гипертония), кардиомиопатии, тахиаритмиях (в т.ч. смертельные), гиперкоагуляции (тромбоэмболия), нарушении иммунной регуляции (цитокиновый шторм) и гипергликемии). Эти исходы аналогичны факторам риска, которые приводят к неблагоприятным исходам НКИ [68, 70, 72-77].

Принятие клинических решений должно уравнивать риски и преимущества лечения. Поэтому необходимо переоценить эффект от использования адреналина у пациентов с НКИ и «цитокиновом шторме» [78].

Можно выделить два противоположных пути воздействия адреналина на организм во время стресса – положительный и отрицательный. Известно, что иммунные клетки, такие как макрофаги, активируемые воспалительными стимулами, индуцируют катехоламины и отвечают на них аутокринным образом, что усиливает воспалительный ответ [78, 80, 81-84]. Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов и белков острой фазы (например, ферритина) были связаны с более высокой вероятностью тяжелого заболевания и смертности у пациентов с НКИ [85, 86].

Даже идея о том, что адреналин способствует «цитокиновому шторму», кажется противоречащей, поскольку молекулы этого класса обычно используются для лечения гипотонии, связанной с цитокиновым штормом. Эти доказательства предполагают, что адреналин может стимулировать высвобождение цитокинов и катехоламинов и этот каскад аутокринной амплификации может усугубить воспаление. Данные результаты дают возможность предположить, что адреналин может выступать ключевым медиатором тяжести НКИ.

При изучении функций и особенностей действия адреналина, описано исследование на мышах, получавших адреналин, при котором наблюдалось обострение заболевания с более высокими уровнями интерлейкина 6, фактора некроза опухоли и хемоаттрактантов по сравнению с контрольной группой, получавшей липополисахариды. Этот результат показал, что адреналин может подпитывать цитокиновый шторм и увеличивать его выраженность. Также, инфузия адреналина в мышинной модели сепсиса приводит к истощению лимфоцитов, уменьшению количества естественных клеток-киллеров, опосредованных β -адренорецепторами [87]. А лимфопения в свою очередь, наблюдаемая у пациентов с НКИ, является прогностическим индикатором тяжести заболевания [88].

Было показано, что количество естественных клеток-киллеров существенно увеличивается сразу после внутривенной инфузии адреналина, тогда как длительная инфузия катехоламинов (> 4 недель) может уменьшить количество естественных клеток-киллеров. Хронически повышенные концентрации катехоламинов и связанная с ними гипертензия приводят к ремоделированию коронарных, цереброваскулярных и остальных системных артерий, предрасполагая к инсульту, инфаркту миокарда и микрососудистой ишемии на фоне наложенных гемодинамических стрессоров [89, 90]. Кроме того, хроническая гипертензия и высокая постнагрузка приводят к утолщению миокарда и, в конечном итоге, к сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [91]. Однако же, здесь имеется и другая сторона, которая указывает на то, что длительная высокая концентрация катехоламинов приводит к снижению фракции выброса, это происходит за счет гибели миокардиальных клеток, фиброза и дилатации желудочков с систолической дисфункцией [90]. По нашему мнению, острые выбросы катехоламинов, наблюдаемые у пациентов в критическом состоянии с инфузией вазопрессоров, могут увеличить риск летальных осложнений в виде инсультов, инфарктов, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), расслоения аорты, миокардиту на фоне НКИ.

Таким образом, хроническое повышение уровня катехоламинов, стойкий физиологический стресс, могут привести к снижению циркулирующих естественных клеток-киллеров, В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов [87], вследствие высокого риска ослабления иммунного ответа во время инфекции НКИ.

Как сказано выше, катехоламины увеличивают выработку IL-6, IL-10 и других цитокинов через самоусиливающуюся петлю прямой связи внутри миелоидных клеток. Этот эффект опосредован $\alpha 1$ -адренорецепторами, которые отвечают за изменение сосудистого тонуса [92]. Связывание катехоламинов с $\alpha 2$ -адренорецепторами усиливает каскад вторичных мессенджеров, которые приводят к гиперкоагуляции и в разы увеличивают риск развития тромбоза [95,96], который часто связан с неблагоприятным исходом у

пациентов с НКИ. Катехоламины также модулируют несколько компонентов иммунной системы, включая опосредованное $\alpha 2$ -адренорецептором ингибирование антигенпрезентирующих клеток (например, клеток Лангерганса), подавление пролиферации Т-лимфоцитов [93, 94]. Эти эффекты могут способствовать усилению репликации вируса у пациентов с НКИ. Не стоит забывать еще и о том, что адреналин стимулирует β -адренорецепторы, приводя к тяжелой тахикардии через сердечные $\beta 1$ -адренорецепторы. Через $\beta 2$ -адренорецепторы происходит дилатация бронхов, увеличивается приток O_2 и секреция бронхиального секрета. Эти эффекты могут улучшить вентиляцию и одновременно спровоцировать сужение сосудов, опосредованное $\alpha 1$ -адренорецепторами, что может снизить приток крови к хорошо вентилируемым альвеолам [97].

Таким образом, катехоламины, по-видимому, подавляют цитокиновый ответ, опосредованный Т-хелперами 1-го типа (включая ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, интерферон- γ и $TNF\alpha$), и увеличивают активность Т-хелперных клеток 2-го типа. Опосредованный цитокиновый ответ включая ИЛ-6 и ИЛ-10, является ключевым участником синдрома цитокинового шторма или мультисистемного воспалительного синдрома у детей [69, 71, 87].

Напротив, адреналин, вероятно, посредством стимуляции β -адренорецепторов, проявляет антитромботические эффекты через активацию фибринолиза (например, активатор плазминогена тканевого типа и плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин) в моделях липополисахаридной эндотоксемии на людях [79]. Кавагути и его коллеги [98] показали, что люди с болезнью Паркинсона менее восприимчивы к простудным заболеваниям, чем остальные, и болеют они значительно легче. Несмотря на это, довольно трудно выделить один причинный фактор, объясняющий этот процесс. Следует отметить, что у пациентов с болезнью Паркинсона возникают импульсы адреналина, приводящие к тремору [99, 101]. Точно так же отмечено, что у солдат, находящихся в условиях длительного операционного стресса, наблюдается прогрессивное повышение уровня катехоламинов [100]. Общим фактором

среди этих групп людей являются скачки уровня адреналина в сыворотке крови.

Также, чтобы оценить влияние адреналина, важно определить, существует ли какая-либо разница в тяжести НКИ среди тех, кто использует ингаляторы при бронхиальной астме с β_2 -агонистами, по сравнению с остальными, кто их не использует. В недавнем исследовании, Чибя и его коллеги [102] показали, что, хотя астма считается фактором высокого риска для восприимчивости к инфекции НКИ, она не связана с выраженностью тяжести или повышенной частотой госпитализации.

Мы предполагаем, что этот эффект может быть связан с распыленным β_2 -агонистов, которые имитируют микроимпульсы адреналина. Однако в свете новых данных исследований, тяжесть НКИ, теоретически, может быть связана с кинетикой иммунного ответа в организме человек [104].

Кохут и его коллеги [103] указали, что для создания противовирусного иммунного ответа требуется определенная степень адренергической передачи сигналов катехоламинами. Димитров и его коллеги [99] отметили, что эффекторные CD8 + Т-клетки положительно коррелировали с осцилляциями адреналина, и их популяция увеличивалась после инфузии адреналина в низких дозах.

Эти наблюдения убедительно свидетельствуют о положительном влиянии малых импульсов адреналина на снижение тяжести НКИ. Следовательно, мы предлагаем рассматривать микроимпульсы адреналина у пациентов с тяжелой формой НКИ, у которых развился ОРДС, с целью преобразования иммунной защиты в ответ, ориентированный на вирус, соблюдения соотношения вентиляция/перфузия, и коррекция работы РААС и ККС.

Таким образом, хорошим примером применения катехоламинов является их использование у пациентов с болезнью Паркинсона, бронхиальной астмой, или у пациентов, находящихся в состоянии острого хирургического стресса, когда требуется использование малых доз адреналина с сохранением временных интервалов. Учитывая положительный эффект использования

малых доз адреналина, есть серьезные предпосылки его применения для пациентов с тяжелой формой НКИ, для подавления иммунного ответа, блокирования синтеза брадикинина и гистамина в ККС, а также воздействия на адренорецепторы.

1.5. Гистамин, как биогенный амин при любом виде воспалительной реакции

Как говорилось ранее, НКИ связана с чрезмерной реакцией иммунных клеток, включая активируемые вирусом макрофаги и тучные клетки (ТК). Местный воспалительный ответ в легких, возникающий после воздействия SARS-CoV-2, обусловлен сложной сетью активированных воспалительных врожденных иммунных клеток и структурных клеток легких, таких как клетки бронхиального эпителия, эндотелиальные клетки и фибробласты. Бронхиальные эпителиальные клетки и фибробласты, активируемые SARS-CoV-2, могут приводить к усилению регуляции провоспалительных цитокинов и индукции дифференцировки ТК. Кроме того, эндотелиальные клетки, которые контролируют движение лейкоцитов посредством экспрессии молекул адгезии, также способны усиливать активацию лейкоцитов за счет выработки IL-1, IL-6 и хемокинов. В этой патологической среде активация ТК вызывает высвобождение гистамина, протеаз, цитокинов, хемокинов и соединений арахидоновой кислоты, таких как простагландин D2 и лейкотриены, все из которых участвуют в воспалительной сети. Гистамин эндогенно накапливается в секреторных гранулах ТК и высвобождается в сосуды после стимуляции клеток. Следовательно, поскольку ТК являются крупными продуцентами гистамина при воспалительных реакциях, этот вазоактивный амин, увеличивая продукцию IL-1, может усиливать воспалительный процесс в легких, инфицированных SARS-CoV-2 [105]. Гистамин оказывает множественное патофизиологическое действие, активируя четыре известных типа гистаминовых рецепторов, обозначенных как

H_1 – H_4 , которые принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком, и обладают многогранным фармакологическим и терапевтическим профилем. На протяжении многих лет рецепторы H_1 , H_2 , H_3 и H_4 были связаны с аллергическим воспалением, стимуляцией секреции желудочного сока, нейротрансмиссией и иммунными ответами, соответственно [106]. Это привело к разработке антигистаминных препаратов H_1 — для лечения аллергии, и препаратов H_2 -антагонистов рецепторов — для лечения желудочно-кишечных расстройств, первый в своем классе антагонист рецепторов H_3 — для лечения нарколепсии, а также нацеленные на рецепторы H_4 соединения, которые оцениваются в клинических испытаниях на предмет их потенциального использования при лечении воспалительных заболеваний [107]. Фамотидин обычно считается чрезвычайно безопасным лекарством при обычном применении и действительно, он доступен без рецепта во многих странах. Однако, как подчеркивается в недавнем обзоре, есть случаи, когда его использование, а также использование других антагонистов H_2 рецепторов, не привело к ингибированию и репликации вируса [107, 109], и было связано с усилением делирия [110], то есть гистамин, возможно, является наиболее плеотропным нейромедиатором головного мозга человека. Это было рассмотрено в 1991 г., когда реакции центральной нервной системы, включая делирий, были приписаны антагонистам рецепторов H_2 .

Прекращение лечения антагонистами H_2 у пациентов с делирием, облегчает симптомы в ряде клинических случаев. Не стоит также забывать о том, что частота встречаемости делирия в отделении реанимации от 14 до 56% [111].

Таким образом, возникает вопрос о целесообразности применения антигистаминных препаратов при НКИ. Необходимо рассмотрение вопроса о дальнейшем поиске препарата, купирующего выброс гистамина. Одним из претендентов может быть адреналина гидрохлорид, который подавляет

выделение цитокинов с помощью угнетения базофилов и тучных клеток, нивелируя действие гистамина на стенки сосудов.

1.6. Роль кальция у пациентов с ОРДС

При многих вирусных заболеваниях концентрация кальция в сыворотке крови существенно снижается. В частности, для многих таких заболеваний характерна так называемая гипокальциемия, определяемая как уровень ионов Ca^{++} в сыворотке крови ниже порогового значения. Тяжелая гипокальциемия может вызвать судороги, онемение, сердечную аритмию, делирий, гипотензию и смерть [112, 113].

Низкие значения ионов Ca^{++} , являются маркером тяжести заболевания при критических состояниях и чаще всего спонтанно нормализуются при разрешении первичного патологического процесса. Частота встречаемости гипокальциемии у пациентов с тяжелой формой НКИ составляет 60-88% и более при поступлении в лечебное учреждение [114-117], что связано с длительностью нахождения в отделении ИТ, длительностью вентиляции легких, и летальностью [118]. Таким образом, степень гипокальциемии представляет собой надежный показатель агрессивности и течения заболевания, и может быть использована как независимый фактор риска летальности [119-120]. Необходимо обозначить, что другие источники литературы также указывают на увеличение летальности при гиперкальциемии до 13,9% [157].

Например, в ретроспективном исследовании пациентов с сепсисом Не и др. обнаружили самую низкую смертность среди лиц с легкой гипокальциемией, которую они считали защитной. Эти пациенты пострадали от экзогенного введения препаратов кальция. Напротив, пациенты с тяжелой гипокальциемией показали пользу от приема кальция, если их защитная система в этих случаях требовала чрезмерных затрат. Необходимы дополнительные клинические испытания для надежной проверки затрат и преимуществ использования кальция у пациентов с различной степенью

гипокальциемии. И все же, причинная связь между гипокальциемией и органной дисфункцией, включая частоту госпитализаций и смертность, на сегодняшний день, не выяснены [158].

Кальций является наиболее распространенным минералом в организме человека и выполняет многие важные функции, включая мышечную функцию, нервную передачу, внутриклеточную передачу сигналов, а также вазодилатацию и сократимость сосудистой стенки. Кроме того, сократимость сердца также регулируется изменениями внутриклеточной концентрации кальция [121]. Известно, что коронавирусы SARS-CoV и ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV используют ионы кальция для проникновения в клетки посредством слитого пептида, полученного из шиповидного белка [122,123]. Следовательно, истощение внутриклеточного или внеклеточного Ca^{++} увеличивает вероятность проникновения вируса в клетку [124,125]. Многие источники литературы указывают на необходимость рутинного использования блокаторов кальциевых каналов. Однако, имеется и вторая сторона данной проблемы, ведь пациенты имеют разную степень тяжести течения КОВИД-инфекции. И те, у которых заболевание протекает тяжело, попадают в отделения интенсивной терапии и реанимации. Конечно, от начала проявлений клинических симптомов до момента поступления в ОРИТ, проходит более 7-10 дней, когда уже вирус достиг точки назначения и проник внутрь клетки. Поэтому, задавая вопрос о целесообразности использования препаратов кальция на данном этапе, необходимо рассмотрение механизма развития вазоплегии, приводящей к снижению сердечного выброса, относительной гиповолемии, снижению фильтрационной способности почек за счет снижения почечного кровотока, в котором одну из важных составляющих занимает кальций. Длительная гипоперфузия приводит к развитию хронического шока, который проявляется развитием СПОН.

Уровень кальция строго регулируется как на клеточном, так и на системном уровнях. Сигнальная сеть Ca^{2+} работает множеством различных способов для регулирования клеточных процессов, которые функционируют в

широком динамическом диапазоне из-за действия буферов, насосов и обменников на плазматической мембране, а также во внутренних хранилищах [117]. Вирусы могут использовать каналы Ca^{++} для создания индивидуализированной клеточной среды, отвечающей их собственным требованиям. Хотя нарушения в обработке кальция были причастны к критическому состоянию, конкретные механизмы, лежащие в основе этого процесса, остаются неизвестными.

1.7. Сildenafil, как препарат, снижающий преднагрузку правого желудочка

В то время, как подходы к лечению НКИ были в основном сосредоточены на разработке стратегий вентиляции легких и противовирусной терапии, внимание к улучшению дефектов сосудистой перфузии игнорировалось, хотя её нарушение перфузии является важнейшим компонентом патофизиологии НКИ [127].

Около 40 лет назад ученые обратили внимание на легочное кровообращение и правые отделы сердца при тяжелом ОРДС [128]. Легочная гипертензия в настоящее время не является редкостью, однако «острое легочное сердце» или правожелудочковая недостаточность, является давно признанным осложнением ОРДС в зависимости от тяжести заболевания и вентиляционных стратегий, связанных с гипервентиляцией легких и пермиссивной гиперкапнией [128]. Высокая распространенность дилатации и дисфункции правого желудочка в диапазоне 40–50% [129] у пациентов с НКИ, выступает в качестве независимого предиктора отрицательного прогноза [130] и подчеркивает высокую чувствительность правого желудочка к НКИ.

Первой мишенью вируса, при попадании его в организм являются ACE-рецепторы, которые находятся практически во всех органах, но в большей степени — в легких. В ответ на попадание вируса, происходит высвобождение провоспалительных вазоактивных агентов с активацией эндотелия, что

приводит к повышению проницаемости сосудов и гипоксической легочной вазоконстрикции [39] оксида азота, которое влечет за собой снижение уровня внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Вследствие этого процесса активируется фосфодиэстераза 5 типа. Низкие значения оксида азота, наблюдаемые на начальных стадиях заболевания у пациентов с НКИ легкой и средней степени тяжести [28] потенциально могут привести к усилению вазоспазма и прогрессированию гипоперфузии, создавая прогрессирующее несоответствие доставки/потребления O_2 , которое приводит к увеличению объема (площади) альвеолярного «мертвого пространства» [11].

Локальная выработка оксида азота регулирует соответствие вентиляции/перфузии (V/Q), поскольку его производство активируется в ответ на растяжение альвеол, что приводит к перераспределению кровотока в хорошо вентилируемые области легких [11]. Гипоксия развивается в условиях несоответствия вентиляции и перфузии. Оба эти элемента являются необходимыми компонентами для поддержания адекватной оксигенации. Отмечено, что у пациентов с НКИ, гипоперфузия отмечается в здоровых отделах легочной ткани, в отличие от гиперперфузии, которая отмечается в пораженной части легкого. Данное сочетание процессов может объяснить возникновение тяжелой и стойкой дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких, и может выступать ключевым аспектом развития тяжелой гипоксии при НКИ.

При сужении сосудов, в первую очередь закрываются сосуды микроциркуляторного русла, что приводит к недостаточности кровообращения по типу гиповолемии в сосудах малого диаметра, а также увеличению объема в средних и крупных сосудах. Этот процесс был описан как «перераспределение» объема крови [11]. Перфузия мелких сосудов имеет важное значение для поддержания адекватной оксигенации, поскольку именно там и происходит газообмен. Компенсировать сужение сосудов и способствовать увеличению перфузии в здоровом легком можно с помощью сосудорасширяющих препаратов. В то время, как бронходилататоры расслабляют дыхательные пути,

системные легочные вазодилататоры могут дилатировать сосуды. Следовательно, возможно рассмотрение применения данных препаратов в сочетании друг с другом.

В настоящее время широкое распространение получили ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ 5), такие как силденафил, тадалафил, которые достоверно снижали потребность в ИВЛ и сокращали продолжительность пребывания пациентов с НКИ в стационаре. Они представляют собой класс препаратов, используемых для продления эффектов передачи сигналов NO/цГМФ в тканях путем ингибирования деградации цГМФ, и следовательно, могут защитить от ишемического повреждения и увеличить выживаемость клеток путем расслабления гладких мышц сосудов и их дилатации.

Циклические нуклеотидные ФДЭ представляют собой разнообразное семейство ферментов, которые регулируют клеточные уровни вторичных молекул-посредников цАМФ и цГМФ, катализируя деградацию их фосфодиэфирной связи [131]. Суперсемейство ферментов ФДЭ подразделяется на 11 основных групп изоферментов, каждая из которых имеет различную субстратную специфичность. ФДЭ 5 широко распространен в гладких мышцах сосудов, мозге, легких, сердце, печени, почках, мочевом пузыре, простате, уретре, матке и скелетных мышцах, где он выполняет множество физиологических функций, опосредованных путем NO- цГМФ.

Сигнальный путь NO-цГМФ в сосудистой сети представлен клетками-генераторами, эндотелиальными клетками сосудов, клетками-мишенями, клетками гладких мышц сосудов. Оксид азота представляет собой клеточную сигнальную молекулу, участвующую в широком спектре регуляторных функций, включая контроль сосудистого тонуса, агрегации тромбоцитов и клеточной коммуникации, а также в иммунологическом ответе на инфекцию, хроническое воспаление и опухоли [132]. Оксид азота образуется в результате превращения субстрата L-аргинин в L-цитруллин эндотелиальной NO-синтазой (NOS3) в эндотелиальных клетках сосудов, но также может быть получена путем экзогенно вводимых нитратов [133]. Впоследствии NO диффундирует к

соседним клеткам гладких мышц сосудов, где он превращает гуанозинтрифосфат (ГТФ) в цГМФ. цГМФ является вторичным мессенджером, осуществляющим клеточные процессы посредством регуляции белков-зависимых киназ, например, PKG (протеинкиназа G) и ионных каналов, управляемых цГМФ. Клеточные действия цГМФ могут быть продлены ингибиторами ФДЭ 5 типа, которые предотвращают его деградацию ФДЭ 5 типа, что приводит к вазодилататорным, антиоксидантным и антипролиферативным эффектам.

В гладкомышечных клетках, связывание цГМФ с цГМФ-зависимой протеинкиназой G вызывает снижение внутриклеточной концентрации кальция и, как следствие, расслабление гладкомышечного слоя и расширение сосудов [134].

Расслабление гладкой мускулатуры сосудов также опосредуется эффектами пути простаглицлина, посредством которого арахидоновая кислота расщепляется циклооксигеназой с синтезом простаглицлина, молекулы липида с мощным сосудорасширяющим, антипролиферативным и антитромбоцитарным эффектами, опосредованными взаимодействием с клеточной поверхностью и ядерными рецепторами, что в итоге приводит к увеличению производства цАМФ [132]. Локальный сосудистый тонус регулируется взаимодействием между этими расслабляющими процессами и эффектами констрикторного действия, включая путь эндотелина, в первую очередь опосредованного секрецией сильнодействующего сосудосуживающего эндотелина-1 из клеток эндотелия сосудов. Совокупные данные свидетельствуют о том, что путь эндотелина противостоит пути NO-цГМФ и вносит вклад в патогенез нескольких сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний.

Сосудорасширяющие свойства пути NO-цГМФ успешно используются для лечения ишемической болезни сердца, при этом введение экзогенного нитрата в форме нитроглицерина снижает периферическое сосудистое сопротивление и преднагрузку сердца для улучшения перфузии миокарда. Однако, несмотря на его мощный антиангинальный эффект, такая практика

ограничивается быстрым развитием толерантности к нитратам при длительном экзогенном введении. В попытке обойти эту проблему исследовательский интерес в середине 1980-х сместился к модуляции внутриклеточных уровней цГМФ и его нижестоящих эффекторов [136]. В 2005 году проведено крупное многонациональное рандомизированное контролируемое исследование, которое продемонстрировало улучшение функциональных и гемодинамических исходов у пациентов с легочной гипертензией [137].

Следовательно, силденафил компенсирует дисбаланс сосудистого тонуса, соотношение доставки/потребления O₂, что может объяснить относительную тенденцию к увеличению параметров оксигенации, изменении перфузии тканей, купировании явлений вирусного, дистрибутивного шока.

1.8. Вазоплегия, как главный компонент «цитокинового шторма»

Учитывая разнообразную этиологию «цитокинового шторма» необходимо уделить достаточное внимание развитию вазоплегии, как главного его компонента [138] при различной этиологии.

Патофизиология вазоплегии довольно сложна, и включает в себя разные механизмы в сосудистой стенке, которая имеет в своем составе много рецепторов (адренорецепторы, рецепторы вазопрессина 1, рецепторы ангиотензина 1), характеризующихся развитием критической кортикостероидной недостаточности и увеличением синтеза оксида азота (NO) — главного сосудорасширяющего эндотелиального фактора. Механизм вазоплегии, в свою очередь, можно разделить на 3 последовательных этапа:

1) Центральный механизм (нейро-иммунная связь):

При возникновении критического состояния, происходит активация симпатической нервной системы (СНС) в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, путем стимуляции баро- и хеморецепторов [139],

воспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ 1,6), которые являются регуляторами иммунной системы, функционирующие в основном при дифференцировке и активации иммунных клеток [140] последующей выработки адреналина, норадреналина и кортизола. Вазопрессин и ангиотензин II (АТ II) воздействуют на гладкую мускулатуру сосудистой стенки и вызывают продукцию Ca^{++} [141], следовательно участвуют в процессах сосудистой стабилизации и снижении «капиллярной утечки». Фактор некроза опухоли (ФНО), пожалуй, самый известный и наиболее интенсивно изученный из провоспалительных цитокинов, и он играет заметную роль в литературе по цитокиновому шторму. Название «фактор некроза опухоли» впервые было использовано в 1975 году для цитотоксического сывороточного фактора, способного вызывать регрессию опухоли у мышей [142], который играл роль в патогенезе малярии и сепсиса. В настоящее время ФНО считается центральным цитокином при острых вирусных заболеваниях. ФНО экспрессируется множеством иммунных клеток, и его первичный рецептор — ФНОR1, по-видимому, экспрессируется всеми типами клеток, обеспечивая широкие эффекты этого цитокина [143]. Интересно, что в то время, как периферическая кровь может не обеспечивать точную картину профилей цитокинов в ткани, в легких местоположение начальной инфекции, вовсе не является определяющим фактором тяжести местных и системных цитокиновых бурь (Рисунок 1).

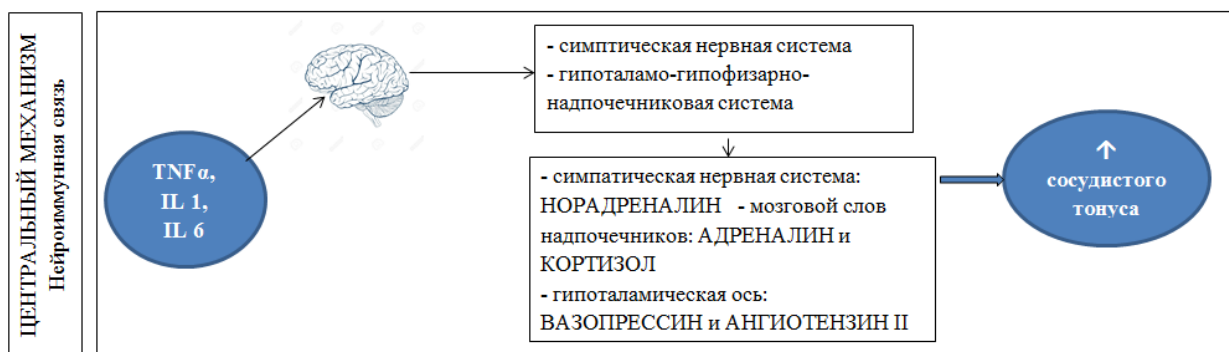


Рисунок 1 — Центральный механизм развития вазоплегии

Клеточный механизм (рецепторы, связанные с G-белком). На поверхности мембраны клетки также расположены разные рецепторы, в т.ч.

адренорецепторы, рецепторы вазопрессина и АТ 1, $\alpha 1\text{AR}$, которые отвечают за регуляцию сосудистого тонуса (сокращение). Связываясь с G-белком, происходит активация фосфолипазы C и образуются инозитол 1,4,5 трифосфат, диацилглицерин. DAG стимулирует протеинкиназу C, которая активирует кальциевые каналы. IP_3 , так же как и сами адренорецепторы, воздействуя на рецепторные кальциевые каналы активируют кальций. Вследствие обоих путей, происходит сокращение сосудистой стенки.

3) Внутриклеточный механизм. Главным в данном механизме является ядерный фактор (NF-kB), который приводит к активации провоспалительных медиаторов (ФНО, ИЛ 1,6), простаглицлинов и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (Рисунок 2). В свою очередь, эндотоксикоз и провоспалительные цитокины увеличивают экспрессию синтазы оксида азота [144], образующейся из L-аргинина, который действует для снижения реакции на вазоактивные агенты, приводя к перепроизводству оксида азота. NO активирует цГМФ, как медиатор, индуцирующий расслабление гладких мышц через разные механизмы: активация калиевых каналов, снижение внутриклеточной концентрации кальция, приводя к развитию вазоплегии [143].

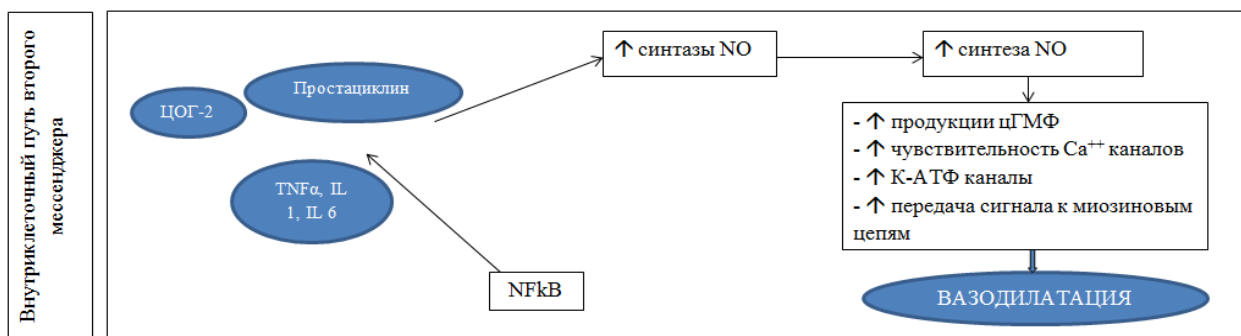


Рисунок 2 — Внутриклеточный механизм вазоплегии

Каждый из данных трех механизмов вазоплегии работает содружественно друг с другом. Однако, остается вопрос, можем ли мы, как клиницисты, с целью снижения летальности, воздействовать на рецептурный аппарат клетки путем экзогенного введения препаратов кальция, приводя к увеличению внутри- и внеклеточной концентрации кальция и способствуя сократимости сосудов и

миокарда; воздействовать на рецептурный аппарат адренорецепторов путем введения экзогенного адреналина с целью блокады гистамина и брадикинина, а также воздействовать на синтез оксида азота, с целью снижения постнагрузки ПЖ и снижению СН путем ремоделирования.

1.9. Диагностика тяжести состояния и критерии прогнозирования исхода заболевания у пациентов с острой дыхательной недостаточностью разной этиологии

Ключевым вопросом исследования является возможность использования доступных, быстрых и простых физиологических данных у постели больного, с целью определения тяжести состояния, возможности сортировки и прогнозирования исхода заболевания у пациентов с ОДН различного генеза. В литературных источниках были рассмотрены различные варианты определения тяжести состояния пациентов, выраженность органной дисфункции и возможность своевременной смены протокола ИТ, с целью снижения летального исхода.

Одной из наиболее доступной и простой в использовании шкал, с целью диагностики органной дисфункции, является балльная шкала SOFA на госпитальном этапе или qSOFA на догоспитальном этапе [163]. Еще одной шкалой определения тяжести состояния пациентов является шкала NEWS 2 (установленная система для выявления ухудшения состояния пациентов, используемая с 2012 года и принятая во всем мире) [164]. Она была разработана для стандартизации классификации тяжести заболевания и прогнозирования неблагоприятного исхода.

Однако, при обзоре литературы было выявлено, что прогностическая способность NEWS 2 ниже, чем для ROX-индекса [165]. ROX-индекс был впервые описан Roca et al. в 2016 году [166] в исследовании с участием 157 пациентов с пневмонией / ОРДС, поступивших в отделение интенсивной

терапии и получавших высокопоточную оксигенотерапию [165]. ROX-индекс является простым в использовании инструментом, который опирается на переменные, непосредственно связанные с оксигенацией (оценивается PO_2/FiO_2 /ЧДД), в том числе с ОДН на фоне НКИ, ВГП [165, 167], особенно при отсутствии возможности использования газового состава крови. В нормальных условиях газы артериальной крови могут определять истинный статус оксигенации, но в нынешней пандемической ситуации, определение газового состава крови затруднительно, вследствие скудного оснащения большинства стационаров, что определяет его весомую значимость в данном исследовании [168].

Известно, что увеличение FiO_2 является ключевым предвестником ухудшения состояния, в отличие от тахипноэ, которое является довольно поздним признаком неблагоприятного исхода заболевания. Отмечается относительное отсутствие сердечно-сосудистых нарушений. Частота сердечных сокращений лишь слабо статистически связана с результатом и таким образом, может иметь ограниченное клиническое значение, а систолическое артериальное давление не связано вообще.

Отмечено, что для пациентов с НКИ, порог ROX-индекса заметно выше (9,2), чем было описано ранее (4,88) [169], и может обеспечить «раннее предупреждение» ухудшения состояния, а не диктует, что пациент нуждается в интубации. Кроме того, наблюдение за тем, что пациенты с НКИ «терпимы» к гипоксемии, - тахипноэ является меньшей особенностью и может повысить порог ROX-индекса [170, 171].

Еще одним простым и информативным индексом является отношение SpO_2/FiO_2 . Он также может быть выполнен в любое время и при любых условиях, как непрерывно, так и неинвазивно [172, 173]. Также имеются публикации, указывающие на то, что значение отношения SpO_2/FiO_2 служит контролем во время неинвазивной искусственной вентиляции легких [174], а также для определения оценки эффективности органной недостаточности, связанной с сепсисом, когда нет возможности определить парциальное

давление кислорода в артериальной крови [175]. В этом смысле Catoire et al. предположили, что соотношение SpO_2/FiO_2 является надежным инструментом для скрининга гипоксемии при сортировке среди пациентов, поступивших в ОИТ с острой дыхательной недостаточностью [176]. Аналогичным образом, Lu et al. показали, что его можно использовать для улучшения ранней корректировки методов лечения, таких как неинвазивная или инвазивная вентиляция легких, высокопоточная кислородная терапия, носовые канюли и экстракорпоральная мембранная оксигенация в ОИТ [177]. Есть некоторые новые модели, которые предсказывают необходимость НИВЛ/ИВЛ у пациентов с НКИ, но для этих показателей требуется еще и образец крови [178].

Согласно данным литературы, выявлено, что отношение SpO_2/FiO_2 имеет лучшую точность, чем ROX-индекс в прогнозировании ухудшения тяжести заболевания и необходимости коррекции ИТ [179]. Во время пандемии НКИ большое внимание уделяется так называемой «тихой гипоксемии», которая характеризуется диссоциацией между SpO_2 и вентиляционной динамикой [180]. Вентиляционная реакция на гипоксемию сильно варьируется и обычно наблюдается у людей, которые практически не увеличивают свою вентиляцию при снижении кислорода [181]. Таким образом, эта уникальная патофизиология заболевания может объяснить снижение диагностической точности ROX-индекса по сравнению с SpO_2 / FiO_2 , хотя на это также может повлиять заниженная/неправильная оценка частоты дыхания [167].

Наряду с дыхательными индексами, в литературе описано много модификаций лейкоцитарных индексов, используемых для определения выраженности интоксикационного синдрома. Взаимодействие клеток крови имеет важное значение в патофизиологии воспаления, иммунных реакций, гемостаза и онкогенеза. Эти взаимодействия многогранны, бывает трудно различить первичные триггерные сигналы и конкретные роли каждого типа клеток в развитии и прогрессировании болезненных состояний [179].

Определение лейкоцитарной формулы является необходимой составной частью общего анализа крови. Однако, отдельные ее показатели не дают целостного представления о реакциях системы крови на воздействие различных факторов или стрессоров. Поэтому в клинических исследованиях применяют лейкоцитарные индексы, позволяющие диагностировать и прогнозировать изменения тяжести состояния организма человека [152]. Одним из самых главных лейкоцитарных индексов является лейкоцитарный индекс интоксикации, который представляет собой корреляцию между уровнем нейтрофилов и содержанием других клеток в лейкоцитарном составе крови. Считается, что индекс представляет собой динамику воспалительного процесса, позволяющую своевременно диагностировать ухудшение состояния пациента и его осложнения [152].

Также, еще одним важным индексом выступает индекс Гаркави-Уколовой (индекс стрессоустойчивости). Он включает в себя отношение лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам. Нормальные значения данного индекса составляют 0,3-0,5, и указывают на нормострессовую реакцию. Однако же, при его снижении, развивается реакция острого стресса, и выход из нее будет зависеть от самого стрессора, его вида, концентрации и времени воздействия, а также от адаптивных возможностей организма. Следующим индексом определения тяжести состояния и выраженности интоксикации является нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Выявлено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам более 6,11 при поступлении дискриминировало с более высоким риском летальности. Индекс является установленным маркером воспаления, который отражает системную воспалительную реакцию [135, 126] и используется в основном у пациентов онкологического профиля. Также было выявлено, что значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам значительно увеличивается у пациентов с НКИ, и связано данное увеличение с тяжестью заболевания [108].

Также простым и быстрым индексом интоксикации является отношение моноцитов к лимфоцитам, которое согласно литературным данным, тесно

коррелирует с 28-ми дневной летальностью пациентов с ОРДС [62]. Описано, что чем выше значение отношения моноцитов к лимфоцитам, тем выше вероятность развития летального исхода. Точкой отсечения является значение 0,9.

Еще одним информативным маркером воспаления является отношение тромбоцитов к лимфоцитам которое используется у пациентов с острыми воспалительными и протромботическими состояниями, системных васкулитах. Отношение тромбоцитов к лимфоцитам было широко исследовано при опухолевых заболеваниях, сопровождающихся подавлением иммунитета и тромбозом, которые можно предсказать по комбинированному количеству клеток крови и их соотношению. Несколько крупных обсервационных исследований продемонстрировали ценность изменения отношения тромбоцитов к лимфоцитам при оценке тяжести системного воспаления и прогнозирования исхода заболевания.

Тромбоциты богаты провоспалительными агентами и способны высвобождать высокоактивные микрочастицы, и они тесно участвуют в развитии различных воспалительных ревматических заболеваний, которые часто проявляются артритом и могут осложняться сердечно-сосудистыми, метаболическими, инфекционными и лимфопролиферативными процессами, среди многих других сопутствующих заболеваний.

Накопленные данные литературы указывают на потенциально большие диагностические и прогностические возможности дополнительных компонентов общего анализа крови, дыхательных индексов [42], что и отражено в данном исследовании.

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Клиническая часть исследования проводилась на базе Центральной городской клинической больницы №1, городского отделения интенсивной терапии для взрослых, г. Донецка, с 2014 по 2021 гг. Дизайн исследования представлен в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Дизайн исследования

Дизайн исследования	открытое, не рандомизированное, продольное, моноцентровое, про- и ретроспективное исследование
Гипотеза, которая проверяется	у пациентов с острой дыхательной недостаточностью 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 ОДН 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

Продолжение Таблицы 2.1	
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 этап. Про- и ретроспективное исследование показателей гемодинамики, микроциркуляции, лейкограммы с выявлением типов общего адаптационного синдрома. **2 этап.** Статистическое исследование с выявлением фазности процессов. **3 этап.** Выявление группы пациентов с ОДН на фоне НКИ в стадии 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.

В зависимости от этиологического фактора, пациенты были разделены на 3 группы. 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).

Таблица 2.2 — Характеристика пациентов в зависимости от этиологического фактора, пола и возраста

Этиология	ОДН при НКИ (n= 147) (39,7%)		ОДН при ВГП (n= 96) (25,9%)		ОДН при острых отравлениях (n= 127) (34,2%)	
Исход:	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%)

Продолжение Таблицы 2.2						
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)
Длитель- ность стационар ного 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 заболеван ия, 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

Всего включено 370 пациентов: из них 214 (57,8%) выживших и 156 (42,2%) умерших (табл. 2.2). 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.

Статистически значимые 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 ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

Статистически значимые 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 у 54% у пациентов в группе ВГП. НИВЛ при ОДН необходимо рассматривать в контексте снижения частоты интубации и снижения работы дыхательных мышц (Zachary P., 2022). Метаанализ, сравнивающий НИВЛ со стандартной медицинской помощью у пациентов с внегоспитальной пневмонией, показал, что НИВЛ приводит к значительному снижению частоты интубации и летальности в ОИТ. В Таблице 2.3 указаны показания, противопоказания и особенности НИВЛ, которые учитывали при проведении этого вида респираторной поддержки.

Таблица 2.3 — 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

Продолжение Таблицы 2.3	
Мониторинг	- PaO₂/FiO₂ (целевой PaO₂/FiO₂ >300) - субъективное улучшение или ухудшение одышки - ЧСС и ЧДД - пульсоксиметрия и FiO₂ - измерение дыхательного объема при использовании CPAP или NIV

Выявлены дополнительные факторы риска тяжести течения заболеваний в виде коморбидной патологии (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 — Коморбидные факторы 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%

Высокий процент пациентов с НКИ и ВГП имели сопутствующие заболевания, которые могли усложнять ход и исход заболевания. Пациенты с острой дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений были с подтвержденной аспирационной пневмонией клинически и рентгенологически. Все пациенты, взятые в группу с острой дыхательной недостаточностью, на фоне острых отравлений находились в соматогенной фазе. Это и являлось объединяющей особенностью данной группы.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Согласно данным литературы (Hans Selye, 1960, 1998), стресс-реакция предусматривает острый ответ на стрессор разной силы и интенсивности воздействия. При тяжелом стрессе, большой длительностью и интенсивностью воздействия стрессора, в стадии резистентности развивается изменение гемодинамики в виде гипертонии, тахикардии,

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:

$$\text{САД} = (\text{сАД} - \text{дАД}) / 3 + \text{дАД} \quad (1)$$

- ударный объем сердца (рассчитывался по формуле Старра):

$$\text{УО} = 90,97 + 0,54 \cdot (\text{сАД} - \text{дАД}) - (0,57 \cdot \text{дАД}) - (0,61 \cdot \text{В}), \quad (2)$$

- минутный объем крови:

$$\text{МОК} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС} \quad (3)$$

- общее периферическое сосудистое сопротивление:

$$\text{ОПСС} = \text{САД} / \text{МОК} \quad (4)$$

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 ,

- индекс оксигенации (А. В. Власенко и др., 2009):

$$\text{ИО} = \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2, \quad (5)$$

- ROX-индекс (Alice Gianstefani, 2021):

$$\text{ROX-индекс} = \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 / \text{ЧДД}, \quad (6)$$

- отношение сатурации к частоте дыхания (Jouffroy et al., 2020):

$$\text{SpO}_2 / \text{ЧДД}, \quad (7)$$

где:

PaO_2 — парциальное давление кислорода (подсчет по индексу сатурации)

FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (смеси)

ЧДД – частота дыхания

SpO₂ – сатурация

4) комплексные показатели лейкоцитарной формулы:

- лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (Кальф-Калиф Я. Я., 1941):

$$\text{ЛИИ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{сегм}) * (\text{Плазм.кл.} + 1) / (\text{Мц} + \text{Лц}) * (\text{Эоз.} + 1), \quad (8)$$

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 (Liu et al., 2020; Dragan Djordjevic, 2018),

- отношение моноцитов к лимфоцитам (Dragan Djordjevic, 2018),

- отношение лимфоцитов к моноцитам (Stefan Diem, 2017; Dragan Djordjevic, 2018),

- отношение тромбоцитов к лимфоцитам (Stefan Diem, 2017; Dragan Djordjevic, 2018),

- индекс Гаркави (А.Р. Сакович, 2012):

$$\text{ИГ} = \text{лимфоциты} / \text{сегментоядерные нейтрофилы} \quad (9)$$

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 у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза. 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 и микроциркуляции.

С точки зрения физиологии, в условиях длительного влияния стрессорных факторов нарушается эндокринный, гормональный и вегетативный баланс, что приводит к дезадаптации (срыву адаптации) (Ш. В. Куулар, 2018). В Таблице 2.5 приведены обобщенные данные физиологической характеристики развития эустресса и дистресса.

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.

Таблица 2.5 — Физиологические особенности патогенеза эустресса и дистресса

Виды стресса	Характеристика
Эустресс	Мобилизация норадреналина с активацией симпатoadреналовой 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 рилизинг - фактора, который, стекая к передней доле гипофиза, вызывает

<i>Продолжение Таблицы 2.5</i>	
	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 рилизинг - 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. 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.

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 статистически значимые 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 2.6 вошли параметры и индексы, которые имеют статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между группами исследования. На основании данных параметров выявлено, что группа с острой дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений имеет статистически значимые отличия от группы пациентов с ОДН на фоне НКИ и группы пациентов с ОДН на фоне ВГП.

Таблица 2.6 — Сравнительная характеристика параметров гемодинамики, дыхания, микроциркуляции и лейкоцитарных индексов в зависимости от этиологического фактора и исхода заболевания (М (sd))

Группы	Параметры	ГЕМОДИНАМИКА					Микро- цирку- ляция	ДЫХАНИЕ					ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА				
	Исход	сАД	ЧСС	МОК	УО	ОПСС	С-м белого пятна	ЧДД	SpO2	SpO2/ ЧДД	ИО	ROX- индекс	лимф	ЛИИ	нейт/ лимф	Мон/ лимф	ИГ
ОДН 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)*
ОДН 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)
ОДН на фоне острых отравле- ний	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

Учитывая, что пациенты с ОДН на фоне НКИ и ВГП не имели статистически значимых отличий, мы объединили данные группы в ОАС I типа, а пациентов с ОДН на фоне острыми отравлениями - в группу ОАС II типа (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 — Деление пациентов на группы исследования, в зависимости от типа общего адаптационного синдрома

ОАС I		ОАС II
Группа НКИ (n=147)	Группа ВГП (n=96)	Группа острые отравления (n=127)
группа пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции	группа пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне внегоспитальной пневмонии	группа пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне острых отравлений, которая выступает в качестве нормострессовой реакции организма на 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 Таблице 2.8, статистически значимая разница отмечена в параметрах лейкоцитарной формулы (ЛИИ, индекс Гаркави и отношение нейтрофилов к лимфоцитам), указывающая на развитие нормальной стрессовой реакции на раздражитель в группе острых отравлений, в отличие от группы ОАС I и ОАС II.

Таблица 2.8 — Сравнительная характеристика параметров и индексов в зависимости типа ОАС

Показатель	ОАС I типа	ОАС II типа	Уровень значимости
Симптом «белого пятна», сек	4,02 (0,5)	5,2 (1,1)	<0,05

<i>Продолжение Таблицы 2.8</i>			
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

Мониторинг показателей гемодинамики (АД, ЧДД, ЧСС, SpO₂, FiO₂) осуществлялся с помощью следующей аппаратуры: Монитор «Ютас», пульсоксиметр «Масимо». Неинвазивная вентиляция легких проводилась дыхательными аппаратами: «Hamilton C2».

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 (фторхинолоны, цефалоспорины 3 поколения, карбопенемы), низкомолекулярные гепарины, муколитики, респираторную поддержку (низкопоточную оксигенотерапию, НИВЛ/ИВЛ), посиндромную терапию, согласно Приказа МЗ ДНР №879 от 17.05.2019 г.

Респираторная поддержка и оксигенотерапия пациентам группы НКИ и ВГП проводилась тремя способами (табл. 2.9): 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.

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.

Таблица 2.9 — Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности в зависимости от этиологии заболевания в первые сутки стационарного лечения (количество пациентов/%)

Группы исследования	Способ доставки O ₂	ЛИЦЕВАЯ МАСКА			НИВЛ						ИВЛ (режим CMV)		
	Установленные параметры	ПОТОК O ₂ (л/мин)			ПДКВ (см. вод. ст.)			FiO ₂			ДО (мл/кг)		
		<5	6-10	>10	4-5	5-10	>10	0,31	0,41-0,71	>0,71	4-5	5-8	>8
ОДН НКИ (ОАС I)	-ВЫЖИЛ (n=76)	7 /9,2	48 /63,2	6 /7,9	1 /1,3	14 /18,4	2 /2,6	4 /5,3	8 /10,5	5 /6,6	-	4 /5,3	-
	- умер (n=71)	3 /4,2	32 /45	7 /9,86		25 /35,2	2 /2,8	-	16 /22,5	11 /15,5	-	2 /2,8	-
ОДН ВГП (ОАС II)	- ВЫЖИЛ (n=47)	18 /38,3	9 /19,1	6 /12,8		8 /17		1 /2,1	4 /8,5	3 /6,4	2 /4,3	4 /8,5	-
	- умер (n=49)	1 /2	20 /40,8	8 /16,3		16 /32,7		-	1	15	-	4 /8,2	-
ОДН ОСТР. ОТРАВЛЕНИЙ (ОАС контроль)	- ВЫЖИЛ (n=91)	87 /95,6	4 /4,4	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	- умер (n=36)	25 /69,4	7 /19,5	-	-	-	-	-	-	-	-	4 /11,1	-

- 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 (в случае сравнения двух независимых совокупностей). Методом бинарной логистической регрессии была построена модель прогнозирования исхода у пациентов с общим адаптационным синдромом вследствие НКИ, ВГП и острыми отравлениями. С помощью кластерного анализа, с целью сортировки пациентов с НКИ и показаний к назначению модифицированной ИТ. Были выделены три кластера пациентов согласно трех показателей: частоты дыхания, частоты сердечных сокращений и уровня сатурации.

Проведение данного исследования было одобрено на заседании комитета по вопросам этики при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (протокол № 23/5-1 от 11.04.2019 г).

РАЗДЕЛ 3. КЛИНИКО – СТАТИСТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА ВСЛЕДСТВИЕ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА

В данном разделе представлено клинико-статистическое описание основных выявленных закономерностей, влияющих на летальность в группах пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений. Сравнивая 3 группы исследования (Рисунок 3.1), выявлено, что в группе ОДН на фоне острых отравлений, которая демонстрировала самую низкую летальность, время от начала заболевания до госпитализации составило 10,8 (4,6) часов. Летальность в данной группе составила 28,3%. При этом, в группе с ОДН на фоне НКИ и ВГП, где время от начала заболевания до госпитализации составило более 200 часов, летальность составила 48 и 51% ($p < 0,05$).

Получены статистически значимые отличия (Рисунок 3.2) между длительностью стационарного лечения у пациентов с ОДН вследствие ОАС на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений.

У выживших пациентов длительность стационарного лечения в группе ОАС I типа (НКИ, ВГП) не различалась ($p > 0,05$), но она была статистически значимо дольше, чем у пациентов в группе ОАС II типа ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

У умерших пациентов отмечалась такая же тенденция. Длительность пребывания в стационаре достоверно различалась в группе ОДН на фоне НКИ (12,9(9,95)) дней и группе ОДН на фоне ВГП — 9,6 (5,7) дней, но была статистически значимо дольше ($p < 0,05$, $p < 0,05$), чем у пациентов группы с ОДН на фоне острых отравлений (4,4 (3,7)) дней.

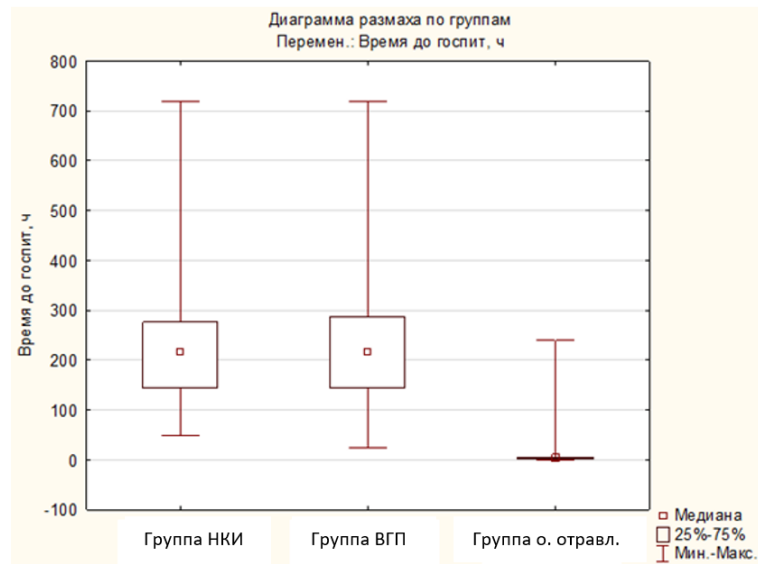


Рисунок 3.1 — Характеристика времени от начала заболевания до госпитализации пациентов в зависимости от этиологического фактора

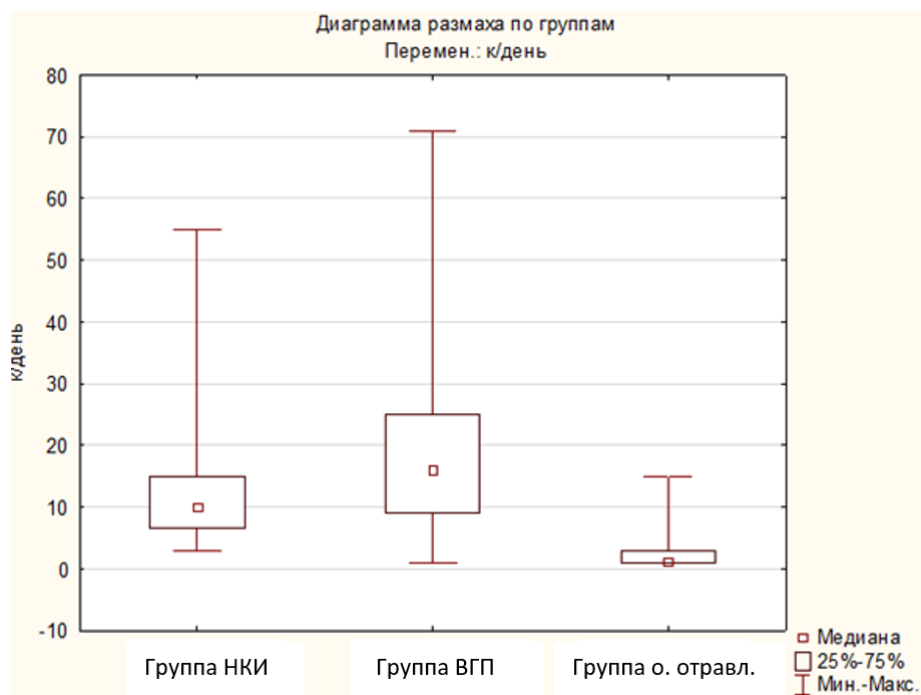


Рисунок 3.2 — Длительность стационарного лечения у пациентов с ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений

В данном исследовании проведена оценка тяжести состояния по шкале SOFA с 1-х по 20-е сутки ИТ у пациентов во всех группах исследования.

В Таблицах 3.1 и 3.2 представлены данные, которые указывают, что для каждой патологии, взятой в исследование, выявлено «терапевтическое окно», определяющее эффективность ИТ и момент, когда начинает прогрессировать синдром полиорганной недостаточности. В группе ОДН на фоне НКИ 7-е сутки ИТ являются своеобразной «чертой», которая позволяет предвидеть исход заболевания. 50% пациентов набрали по шкале SOFA 1 балл, и 50% — от 2 до 4 баллов. В группе ОДН на фоне ВГП переломный день приходится на 10-е сутки ИТ, и может определять адекватность ИТ и прогноз заболевания.

В группе пациентов с ОДН на фоне острых отравлений, на 3-и сутки 97% пациентов набрали 1 балл по шкале SOFA. Вероятно, значимую роль у пациентов группы с острыми отравлениями играет временной фактор, который позволяет вовремя запустить стадию острого стресса и защитные адаптационные механизмы.

Согласно Таблицы 3.2, степень органной дисфункции снижалась, несмотря на наступление летального исхода во всех группах исследования. Так к 20-м суткам стационарного лечения, в группе НКИ 67 (94,4%) пациентов набрали 1 балл по шкале SOFA, в группе ВГП – 48 (98%) ($\chi^2=4,3$). На первый план тяжести состояния пациентов выступает развитие гемодинамических нарушений, которые проявляются в виде снижения частоты сердечных сокращений, увеличения частоты дыхания, и изменения параметров времени «капиллярного наполнения».

Таким образом, для определения тяжести состояния пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений, недостаточно использование шкалы SOFA, т.к. развитие синдрома полиорганной недостаточности проявляет себя после 10-х суток ИТ в группе ОДН на фоне

Таблица 3.1 — Характеристика показателей шкалы SOFA у выживших пациентов в зависимости от этиологии и времени нахождения в ОИТ

Группы исследования	Баллы по шкале SOFA	Период, дни						
		1	3	5	7	10	15	20
Группа ОДН на фоне НКИ (n=76)	1	10	19 (25%)	26 (34,2%)	38 (50%)	40 (52,6%)	43 (56,6%)	57 (75%)
	2-4	66 (86,8%)	57 (75%)	50 (65,8%)	38 (50%)	36 (47,4%)	33 (43,4%)	19 (25%)
	5-6	-	-	-	-	-	-	-
Группа ОДН на фоне ВГП (n=47)	1	5	8	17 (36,2%)	19 (40,4%)	33 (70,2%)	39 (83%)	42 (89,4%)
	2-4	41 (87,2%)	39 (83%)	30 (63,9%)	28 (59,4%)	14 (29,8%)	8	5
	5-6	1	-	-	-	-	-	-
Группа ОДН на фоне острых отравлений (n=91)	1	37 (40,7%)	89 (97,8%)	9 (100%)	-	-	-	-
	2-4	49 (53,8%)	2 (2,2%)	-	-	-	-	-
	5-6	5	-	-	-	-	-	-

Таблица 3.2 — Характеристика показателей шкалы SOFA у умерших пациентов в зависимости от этиологии и времени нахождения в ОИТ

Группы исследования	Баллы по шкале SOFA	Период, дни						
		1	3	5	7	10	15	20
Группа ОДН на фоне НКИ (n=71)	1	8 (11,3%)	32 (45,1%)	42 (59,2%)	46 (64,8%)	55 (77,5%)	62 (87,3%)	67 (94,4%)
	2-4	62 (87,3%)	39 (54,9%)	29 (40,8%)	25 (35,2%)	16 (22,5%)	9	4
	5-6	1 (7,1%)	-	-	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-	-	-
Группа ОДН на фоне ВГП (n=49)	1	2	22 (44,9%)	33 (67,3%)	34 (69,4%)	40 (81,6%)	45 (91,8%)	48 (98%)
	2-4	47 (95,9%)	27 (55,1%)	16 (32,7%)	15 (30,6%)	9	4	1
	5-6	-	-	-	-	-	-	-
	7-8	-	-	-	-	-	-	-
Группа ОДН на фоне острых отравлений (n=36)	1	14 (38,9%)	17 (47,2%)	21 (58,3%)	13	8	-	-
	2-4	16 (44,4%)	13 (36,1%)	11	4	3	1	-
	5-6	4	5	4	1	1	-	-
	7-8	2	1	-	2	-	-	-

НКИ, после 7 суток в группе ОДН на фоне ВГП и после 5-х суток в группе пациентов с ОДН на фоне острых отравлений.

С целью поиска одинаковых и различных параметров, был проведен тест Кроскула-Уолиса, указывающий на особенности патологических процессов ОАС I и II типа.

В Таблице 3.3 рассмотрены параметры и индексы пациентов с ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений при поступлении в ОИТ. Средние показатели систолического АД, диастолического АД и среднего АД достоверно не отличались у выживших и умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ, но при детальном исследовании, выявлено 60 человек, которые были взяты на III этап исследования, с нарушением гемодинамики.

Статистически значимые отличия показателя ЧДД у выживших и умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ ($p < 0,05$), указывающие на выраженность интоксикационного синдрома, компенсаторные процессы. ЧДД у выживших и умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ и ВГП статистически значимо отличалась от ЧДД пациентов группы ОДН на фоне острых отравлений (20,5/20,7 дыханий в минуту).

Учитывая, что первичное измерение сатурации происходило на этапе приемного отделения, ее регистрация происходила на атмосферном воздухе.

Показатели сатурации, у пациентов групп ОДН на фоне НКИ и ВГП ниже, и статистически значимо различны от группы пациентов с ОДН на фоне острых отравлений, как у выживших, так и у умерших пациентов ($p < 0,05$).

В группе ОДН на фоне НКИ и ВГП, вне зависимости от исхода заболевания, показатель сатурации при дыхании атмосферным воздухом ниже, указывая на первичное поражение легочной ткани.

Таблица 3.3 — Сравнительная характеристика показателей и индексов у пациентов в зависимости от этиологии и исхода заболевания N=370

Показатель	Референтные значения	Группа ОАС I типа				Группа ОАС II типа	
		Группа НКИ (n=147)		Группа ВГП (n=96)		Группа о. отравления (n=127)	
		Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
сАД (мм рт.ст.)	120-130	n = 76 122,4 (13,1) Me=120,0 (90,0 – 160,0)	n= 71 126,3 (19,4) ^C Me=130,0 (90,0 – 200,0)	n=47 120,0 (15,9) Me=120,0 (90,0 – 160,0)	n=49 123,2 (12,8) Me=130,0 (90,0 – 150,0)	n=91 121,5 (24,9) Me=120,0 (70,0 – 200,0)	n=36 116,7 (36,0) ^A Me=110,0 (60,0 – 240,0)
дАД (мм рт.ст.)	60-80	n= 76 76,0 (9,0) Me=80,0 (60,0 – 110,0)	n= 71 77,5 (11,2) Me=80,0 (60,0 – 120,0)	n=47 75,6 (9,9) Me=70,0 (60,0 – 90,0)	n=49 75,4 (10,3) Me=80,0 (50,0 – 90,0)	n=91 75,2 (14,7) Me=80,0 (40,0 – 130,0)	n=36 67,8 (20,9) Me=70,0 (0,0 – 100,0)
САД (мм рт.ст.)	70-85	n= 76 91,4 (9,6) Me=93,3 (70,0 – 121,7)	n= 71 93,7 (13,3) Me=95,0 (70,0 – 146,7)	n=47 89,7 (11,3) Me=90,0 (70,0 – 113,3)	n=49 91,3 (10,4) Me=96,7 (70,0 – 106,7)	n=91 90,6 (17,) Me=93,3 (50,0 – 153,0)	n=36 84,1 (25,0) Me=83,3 (20,0 – 146,7)
ЧДД (в минуту)	18-20	n=76 23,8 (3,9) ^{C*} Me=22,0 (20,0 – 45,0)	n=71 25,0 (4,2) ^C Me=24,0 (20,0 – 44,0)	n=47 23,7 (3,7) ^C Me=22,0 (20,0 – 40,0)	n=49 25,6 (2,8) ^C Me=26,0 (20,0 – 32,0)	n=91 20,5 (2,8) ^{AB} Me=20,0 (14,0 – 28,0)	n=36 20,7 (3,4) ^{AB} Me=20,0 (12,0 – 28,0)
ЧСС (уд. в минуту)	65-90	n=76 85,7 (16,2) [*] Me=90,0 (57,0 – 120,0)	n=71 92,6 (15,5) Me=94,0 (60,0 – 136,0)	n=47 86,5 (15,2) Me=86,0 (56,0 – 136,0)	n=49 89,1 (17,5) Me=90,0 (57,0 – 150,0)	n=91 90,7 (15,8) Me=90,0 (50,0 – 130,0)	n=36 91,6 (18,0) Me=90,0 (52,0 – 150,0)

Продолжение Таблицы 3.3							
SpO ₂ возд (%)	>95	n=74 84,9 (7,6) ^{C*} Me=86,0 (50,0 – 97,0)	n=68 79,3 (11,2) ^C Me=82,0 (37,0 – 97,0)	n=46 86,1 (6,7) ^C Me=87,5 (60,0 – 95,0)	n=47 80,5 (9,3) ^C Me=82,0 (50,0 – 90,0)	n=79 91,6 (4,9) ^{AB} Me=93,0 (75,0 – 98,0)	n=36 91,8 (6,0) ^{AB} Me=94,0 (65,0 – 97,0)
O ₂ (л/минуту)	-	n=67 7,6 (2,7) ^{C*} Me=7,0 (2,0 – 15,0)	n=54 8,9 (2,7) Me=9,0 (4,0 – 15,0)	n=41 5,8 (3,0) ^C Me=6,0 (2,0 – 14,0)	n=44 9,1 (2,9) Me=10,0 (2,0 – 14,0)	n=37 4,1 (0,9) ^{AB} Me=4,0 (2,0 – 6,0)	n=7 7,7 (1,8) Me=8,0 (6,0 – 10,0)
FiO ₂ (%)	0,21	n=76 0,3 (0,1) ^C Me=0,3 (0,2 – 0,8)	n=71 0,4 (0,2) ^C Me=0,3 (0,2 – 0,9)	n=47 0,3 (0,1) ^C Me=0,3 (0,2 – 0,9)	n=49 0,4 (0,2) ^C Me=0,3 (0,3 – 0,9)	n=91 0,3 (0,05) ^{AB} Me=0,2 (0,2 – 0,3)	n=36 0,2 (0,05) ^{AB} Me=0,2 (0,2 – 0,4)
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	45-65	n=71 75,4 (9,1) Me=76,0 (43,0 – 91,0)	n=71 77,3 (11,0) Me=79,0 (34,0 – 91,0)	n=44 76,2 (12,3) ^C Me=78,5 (24,0 – 94,0)	n=46 78,3 (9,6) Me=79,5 (49,0 – 91,0)	n=89 71,5 (11,3) ^B Me=73,0 (38,0 – 92,0)	n=21 72,5 (9,2) Me=74,0 (50,0 – 92,0)
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3-6	n=71 7,8 (6,3) ^C Me=6,0 (1,0 – 32,0)	n=71 8,1 (6,9) Me=6,0 (1,0 – 37,0)	n=44 7,1 (6,0) ^C Me=5,5 (1,0 – 32,0)	n=46 6,6 (6,8) Me=5,5 (1,0 – 35,0)	n=89 4,9 (4,4) ^{AB} Me=3,0 (1,0 – 24,0)	n=21 6,3(5,2) Me=6,0 (1,0 – 24,0)
Моноциты (%)	2-8	n=71 4,7 (2,9) Me=4,0 (1,0 – 14,0)	n=71 4,6 (3,9) Me=4,0 (11,0 – 28,0)	n=44 4,8 (3,8) Me=4,0 (1,0 – 18,0)	n=46 4,0 (2,4) Me=4,0 (1,0 – 12,0)	n=89 5,3 (2,8) Me=5,0 (1,0 – 16,0)	n=21 4,7 (2,8) Me=4,0 (1,0 – 9,0)

Продолжение Таблицы 3.3							
Лимфоциты (%)	20-35	n=71 10,9 (6,4) ^{C*} Me=9,0 (2,0 – 32,0)	n=71 9,0 (8,0) ^C Me=8,0 (1,0 – 56,0)	n=44 10,8 (10,7) ^C Me=8,0 (1,0 – 70,0)	n=46 9,3 (7,4) ^C Me=6,0 (1,0 – 40,0)	n=89 17,3 (11,1) ^{AB} Me=14,0 (2,0 – 53,0)	n=21 15,3 (8,8) ^{AB} Me=14,0 (3,0 – 36,0)
Эозинофилы (%)	2-5	n=70 1,1 (0,5) ^C Me=1,0 (0,0 – 4,0)	n=69 1,1 (0,3) Me=1,0 (0,0 – 2,0)	n=44 1,1 (0,6) ^C Me=1,0 (0,0 – 4,0)	n=45 1,1 (0,3) Me=1,0 (1,0 – 2,0)	n=89 0,8 (0,9) ^{AB} Me=1,0 (0,0 – 7,0)	n=21 1,3 (0,9) Me=1,0 (0,0 – 3,0)
Тромбоциты (%)	180-320	n=30 308,8 (82,7) Me=297,5 (127,0 – 495,0)	n=48 302,5 (93,7) Me=285,0 (102,0–586,0)	n=23 313,0 (82,3) Me=284,0 (208,0 – 524,0)	n=37 318,1 (110,4) Me=270,0 (203,0–632,0)	n=89 327,4 (63,4) Me=318,0 (167,0 – 503,0)	n=21 283,5 (99,0) Me=252,0 (184,0– 620,0)
ЛИИ (усл. ед.)	0,3-1,2	n=71 17,6 (13,4) ^C Me=12,9 (2,4 – 78,8)	n=71 23,6 (24,7) ^C Me=15,7 (1,8 – 171,0)	n=43 20,4 (15,1) ^C Me=16,6 (1,0 – 69,3)	n=46 20,8 (13,7) ^C Me=16,3 (3,0 – 60,6)	n=89 9,4 (8,9) ^{AB} Me=7,9 (1,3 – 70,2)	n=21 11,4 (10,4) ^{AB} Me=7,5 (2,8 – 51,0)
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	3,13	n=71 12,0 (9,9) ^C Me=9,1 (1,8 – 47,5)	n=71 18,7 (19,6) Me=11,1 (0,8 – 96,0)	n=44 15,3 (17,0) ^C Me=10,9 (0,4 – 98,0)	n=46 17,2 (16,3) Me=13,3 (1,4 – 92,0)	n=87 7,4 (6,9) ^{AB} Me=5,6 (1,0 – 44,5)	n=21 8,0 (6,7) Me=5,9 (1,5 – 31,7)
Индекс Гаркави (отношение с/я нейтрофилов к лимфоцитам)	0,3-0,5	n=71 0,15 (0,11) ^{C*} Me=0,13 (0,02 – 0,7)	n=71 0,13 (0,17) ^C Me=0,09 (0,01 – 1,4)	n=43 0,2 (0,4) ^C Me=0,12 (0,01 – 2,9)	n=46 0,13 (0,13) Me=0,09 (0,01 – 0,13)	n=89 0,3 (0,3) ^{AB} Me=0,2 (0,02 – 1,1)	n=21 0,2 (0,2) ^A Me=0,2 (0,03 – 0,7)

Продолжение Таблицы 3.3							
SpO ₂ /ЧДД	3,5	n=74 3,7 (0,6) ^{C*} Me=3,8 (1,4 – 4,9)	n=68 3,3 (0,7) ^C Me=3,3 (1,1 – 4,9)	n=46 3,7 (0,6) ^C Me=3,8 (1,9 – 4,8)	n=47 3,2 (0,6) ^C Me=3,3 (1,7 – 4,3)	n=79 4,6 (0,7) ^{AB} Me=4,7 (3,0 – 6,4)	n=36 4,6 (0,8) ^{AB} Me=4,7 (3,1 – 7,2)
Индекс оксигенации (PO ₂ /FiO ₂)	301-500	n=74 279,0 (49,7) ^{C*} Me=277,4 (77,8 – 461,9)	n=68 259,6 (80,3) ^C Me=269,4 (45,7 – 461,9)	n=46 277,7 (53,2) ^C Me=283,9 (83,5 – 447,6)	n=46 249,3 (58,6) ^C Me=264,5 (70,4 – 290,3)	n=79 371,1 (77,5) ^{AB} Me=395,2 (254,8 – 466,7)	n=36 406,0 (77,4) ^{AB} Me=447,6 (158,3 – 461,9)
ROX-индекс (PO ₂ /FiO ₂ /ЧДД)	5,5	n=74 12,1 (3,0) ^{C*} Me=12,3 (3,0 – 23,1)	n=67 10,8 (4,1) ^C Me=10,6 (1,3 – 23,1)	n=46 12,1 (3,1) ^C Me=12,3 (2,1 – 20,5)	n=47 9,9 (2,7) ^C Me=10,6 (2,3 – 13,9)	n=79 18,5 (4,5) ^{AB} Me=18,1 (10,6 – 26,9)	n=36 20,2 (5,3) ^{AB} Me=22,3 (10,0 – 34,1)
Отношение тромбоцитов к лимфоцитам	5,1-16,0	n=30 45,7 (45,7) ^C Me=34,2 (7,9 – 247,5)	n=48 67,3 (83,9) Me=40,5 (3,9 – 496,0)	n=23 57,0 (57,9) ^C Me=31,9 (17,4 – 238,0)	n=37 68,5 (102,7) Me=36,6 (5,6 – 632,0)	n=89 28,4 (22,8) ^{AB} Me=21,7 (5,1 – 146,0)	n=21 27,1 (20,4) Me=20,7 (6,8 – 82,7)
Отношение лимфоцитов к моноцитам	5,3	n=71 3,2 (2,9) Me=2,3 (0,2 – 20,0)	n=71 3,2 (6,7) Me=2,0 (0,1 – 56,0)	n=44 4,2 (10,4) ^C Me=2,0 (0,3 – 70,0)	n=46 3,6 (4,4) Me=2,0 (0,2 – 19,0)	n=89 4,1 (3,2) ^B Me=3,0 (0,3 – 15,5)	n=21 5,5 (5,8) Me=3,5 (0,8 – 21,0)
Отношение моноцитов к лимфоцитам	до 0,9	n=71 0,6 (0,8) ^C Me=0,44 (0,05 – 6,0)	n=71 0,9 (1,1) ^C Me=0,5 (0,02 – 7,0)	n=44 0,6 (0,6) ^C Me=0,45 (0,01 – 3,0)	n=46 0,8 (1,1) ^C Me=0,5 (0,05 – 6,0)	n=89 0,4 (0,4) ^{AB} Me=0,43 (0,06 – 3,0)	n=21 0,5 (0,4) ^{AB} Me=0,29 (0,05 – 1,33)

Продолжение Таблицы 3.3							
Симптом «белого пятна»	до 3 секунд	n=71 3,4 (0,5) ^{C*} Me=3,9 (1,87-7,65)	n=71 4,3 (0,4) ^C Me=4,42 (2,6-9,2)	n=44 3,7 (1,1) ^{C*} Me=3,7 (2,1-8,4)	n=46 4,7 (0,4) ^C Me=4,2 (3,4-9,3)	n=52 5,2 (0,8) ^{AB} Me=3,1 (1,5-7,2)	n=16 5,2 (1,1) ^{AB} Me=4,3 (1,3-10,1)

Примечания: * - означает статистически значимое различие ($p < 0,05$), между группами выживших и умерших пациентов. A,B,C – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по группам НКИ, ВГП и острых отравлений среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

При оценке средних показателей инсuffляции увлажненным кислородом, у умерших пациентов всех групп исследования, данный параметр был выше, нежели у выживших. Имеются статистически значимые отличия между выжившими пациентами группы ОДН на фоне НКИ, ВГП и группы ОДН на фоне острых отравлений ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Таким образом, данный параметр может косвенно выступать в качестве прогностического.

Несмотря на разность показателей сатурации у выживших и умерших пациентов, средний показатель фракции O_2 существенно не отличался в группах НКИ и ВГП, и не может быть использован, как прогностический маркер исхода заболевания. В группе острых отравлений, несмотря на отрицательный исход, требовалась меньшая подача O_2 , нежели у выживших пациентов.

Количество сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, тромбоцитов не показало статистически значимых отличий между группами НКИ, ВГП и острых отравлений, а также между выжившими и умершими пациентам внутри групп. Следовательно, данные показатели не могут быть использованы в качестве предикторов летальности.

При оценке значения палочкоядерных нейтрофилов найдены статистически значимые отличия между выжившими пациентами: группы НКИ и ВГП отличаются от группы острых отравлений. Так, в группе НКИ, показатель п/я нейтрофилов составил 7,8 (6,3), в группе ВГП — 7,1 (6,0), а в группе острых отравлений — 4,9 (4,4) ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Показатели п/я нейтрофилов в группах НКИ и ВГП выше, вероятно вследствие длительного временного промежутка от начала заболевания до госпитализации и присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Выявлены статистически значимые отличия количества лимфоцитов у пациентов между группами НКИ, ВГП и острых отравлений. Так, количество лимфоцитов у выживших пациентов в группе НКИ составило 10,9 (6,4), в группе ВГП — 10,8 (10,7), в отличие от группы острых отравлений, где лимфоцитов выявлено 17,3 (11,0) ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Также у умерших пациентов, имеются отличия группы НКИ и ВГП от группы острых отравлений. Так, в группе НКИ

количество лимфоцитов составило 9,0 (8,0), в группе ВГП — 9,3 (7,4), и в группе острых отравлений — 15,3 (8,8) ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Экстремальный повреждающий фактор, провоцирующий воспалительный процесс (в данном случае — легочная ткань), вызывает гиперинициацию иммунной системы, приводя к гиперцитокинемии, а также снижает количество лимфоцитов. Следовательно, это приводит к синдрому цитокинового шторма.

Согласно данным обзора литературы, лимфопения является независимым предиктором неблагоприятного исхода. В нашем исследовании, мы также отметили, что у пациентов с ОАС I и II типа, уровень лимфоцитов стремился к нижней границе нормы, однако имел статистически значимые отличия между группой НКИ, ВГП и группой острых отравлений ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

В нашем исследовании эозинофилы находились в пределах нормы во всех группах. Следовательно, данный параметр не может быть использован в качестве прогностического фактора течения и исхода заболевания.

Несмотря на многочисленные публикации о развитии у пациентов с НКИ тромбоцитопении, в нашем исследовании имеются противоположные данные. У большинства пациентов с НКИ содержание тромбоцитов в плазме крови в пределах нормы, вне зависимости от причины и исхода заболевания.

Лейкоцитарный индекс интоксикации демонстрирует выраженность интоксикационного синдрома. В исследовании выявлены статистически значимые отличия показателя ЛИИ у пациентов группы с НКИ, ВГП и острыми отравлениями как у выживших, так и у умерших. Показатели ЛИИ у выживших пациентов в группе НКИ составили 17,6 (13,4), в группе ВГП — 20,4 (15,1), и в группе острых отравлений — 9,4 (8,9) ($p < 0,05$, $p < 0,05$). У умерших также имеются статистически значимые отличия: в группе НКИ — 23,6 (24,7), в группе ВГП — 20,8 (13,7), и в группе острых отравлений — 11,4 (10,4) ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Из вышеперечисленных данных видно, что выраженность интоксикационного синдрома в группе острых отравлений наименьшая, несмотря на короткое время от попадания отравляющего вещества в организм до развития клиники острого

отравления. Между группами НКИ и ВГП статистически значимых отличий выявлено не было.

Имеются статистически значимые отличия значений отношения нейтрофилов к лимфоцитам между выжившими пациентами, в группе НКИ, ВГП от группы острых отравлений. В группе НКИ отношение нейтрофилов к лимфоцитам составляет 12,0 (9,9), в группе ВГП — 15,3 (17,0), и в группе острых отравлений — 7,4 (6,9). Несмотря на высокие показатели данного индекса, различий между выжившими и умершими пациентами найдено не было. Таким образом, отношение нейтрофилов к лимфоцитам указывает на выраженность общего адаптационного синдрома, независимо от его генеза и не может прогнозировать исход заболевания в каждой отдельно взятой группе пациентов.

Индекс Гаркави у пациентов групп НКИ и ВГП, вне зависимости от исхода заболевания, снижен, однако, в группе острых отравлений, у выживших пациентов индекс в пределах нормальных значений, что указывает на стойкую адаптацию к воздействию стрессора. В данной ситуации, время играет решающую роль в выживаемости пациентов в группе пациентов с острыми отравлениями.

Согласно показателям индекса отношения сатурации при дыхании атмосферным воздухом к ЧДД, имеются статистически значимые отличия у выживших и у умерших пациентов в группах НКИ, ВГП и острых отравлений ($p < 0,05$). Однако, между группами НКИ и ВГП разницы в средних значениях индекса не найдено. Таким образом, для пациентов с НКИ, ВГП и острыми отравлениями данный индекс нечувствителен и не может использоваться для прогнозирования исхода заболевания, но может указывать на тяжесть процесса у пациентов группы НКИ и ВГП.

Невзирая на исход заболевания, индекс оксигенации в группах НКИ и ВГП диагностической ценности не имеет. Однако, имеются статистически значимые отличия ИО между группами НКИ, ВГП и группой с острыми отравлениями. В группе острых отравлений ИО у умерших пациентов выше, чем у выживших, но статистически значимой разницы также не найдено. Таким образом, несмотря на

многообразие литературных данных, нельзя утверждать, что ИО является специфическим маркером тяжести и прогноза заболевания у пациентов всех групп исследования.

ROX-индекс разрабатывался с целью прогнозирования необходимости в интубации трахеи и перевода пациента с дыхательной недостаточностью на инвазивную вентиляцию легких. Пограничное значение индекса составляет 5,5 при расчете, что уровень сатурации измеряется при проведении оксигенотерапии. Его снижение является показателем необходимости перевода пациента на принудительную ИВЛ. При рассмотрении параметров индекса, несмотря на летальный исход, самые высокие показатели отмечены у пациентов группы острых отравлений, и составили 20,2 (5,3). В группе острых отравлений, как у выживших, так и у умерших пациентов, минимальные значения индекса были не ниже 10,0, что указывает на отсутствие показаний к интубации трахеи и необходимости перевода на продленную ИВЛ, что позволяет усомниться в прогностической способности течения заболевания, адекватности ИТ и исхода по результатам данного индекса. ROX-индекс оценивает только дыхательные параметры пациента, не учитывая многие другие параметры (любая градация комы, отек головного мозга, сепсис).

Имеются статистически значимые отличия ROX-индекса у выживших и умерших пациентов группы НКИ и ВГП от группы острых отравлений ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Но, несмотря на это, во всех группах значения ROX-индекса высоки, поэтому, необходимо рассмотрение модификации данного индекса (шкала комы Глазго, отношение лимфоцитов к моноцитам, отношение нейтрофилов к моноцитам, отношение моноцитов к лимфоцитам, ЛИИ) с целью прогнозирования течения и исхода заболевания.

Отношение количества тромбоцитов к лимфоцитам является информативным маркером, который проявляет себя при острых воспалительных, неопластических и протромботических состояниях, ведущих к развитию васкулита или васкулитоподобного синдрома, который является одним из главных звеньев развития НКИ. Величина стресс-индуцированной

гиперкортизолемии с последующим высвобождением тромбоцитов в кровотоки и преходящая лимфопения влияют на степень повышения отношения тромбоцитов к лимфоцитам. При рассмотрении отношения тромбоцитов к лимфоцитам, статистически значимые отличия имеются у выживших пациентов группы НКИ, ВГП от группы острых отравлений. Так, в группе НКИ отношение тромбоцитов к лимфоцитам составило 45,7 (45,7), в группе ВГП — 57,0 (102,7), и в группе острых отравлений — 28,4 (22,8) ($p < 0,05$).

Отношение лимфоцитов к моноцитам в норме составляет 5,34. Нарастание индекса указывает на благоприятное течение заболевания. Однако, в нашем исследовании, только у умерших пациентов в группе острых отравлений индекс повышен. Непонятно, почему нарастание индекса приводит к развитию неблагоприятного исхода. В остальных группах индекс не достигает нормальных значений, указывая на тяжесть заболевания. Несмотря на низкий индекс в группе НКИ, пациенты выживают. Остается вопрос: «Почему некоторые пациенты выживают, а некоторые — умирают?» Данные наблюдения указывают на необходимость более детального анализа данного индекса.

Отношение моноцитов к лимфоцитам имеет точку отсечения 0,9. При его нарастании увеличивается риск развития неблагоприятного исхода. Так, согласно таблице 3.6, имеются статистически значимые отличия как у выживших, так и у умерших пациентов с ОАС I и II типа. Так, у выживших пациентов в группе острых отравлений индекс составляет 0,4 (0,4), в отличие от группы НКИ — 0,6 (0,8), и группы ВГП — 0,6 (0,6). В группах умерших пациентов иная динамика. Так, в группе НКИ индекс составил 0,9 (1,1), в группе ВГП — 0,8 (1,1), и в группе острых отравлений, несмотря на неблагоприятный исход, индекс составил 0,5 (0,4). Таким образом, остается открытым вопрос, почему в группе с острыми отравлениями отношение моноцитов к лимфоцитам остается ниже точки отсечки, несмотря на разные исходы заболевания. В группах НКИ и ВГП, данный индекс проявил свою чувствительность и может выступать в качестве прогностического маркера как тяжести заболевания, так и прогноза исхода.

При анализе показателя времени «капиллярного наполнения», были выявлены статистически значимые отличия выживших и умерших пациентов в группах НКИ и ВГП ($p < 0,05$). Однако, в группе острых отравлений, несмотря на разный исход заболевания, статистически значимых отличий выявлено не было. Следовательно, данный параметр может являться прогностическим маркером тяжести и исхода заболевания в группе НКИ и ВГП, пусковым моментом необходимости назначения специфической терапии, направленной на ликвидацию шока.

Таким образом:

1. Время от начала заболевания до госпитализации в группе острых отравлений имеет решающее значение. У выживших пациентов время от начала проявления симптомов до госпитализации составило 10,8 (4,6) часов, а у умерших пациентов — 15,2 (4,7) часов. Следовательно, время до 15 часов с момента отравления является своеобразным «терапевтическим окном», позволяющим не допустить развитие полиорганной недостаточности с летальным исходом. Несмотря на одинаковое время от начала заболевания до госпитализации, пациенты в группе НКИ и ВГП имели различную длительность стационарного лечения. Вероятно, это обусловлено смазанной клинической картиной, пролонгацией от начала заболевания до начала лечения и неадекватностью лечения на догоспитальном этапе.

2. Тяжесть состояния пациентов определялась с помощью использования шкалы SOFA. В группе НКИ только в 7-м суткам появилась тенденция к выздоровлению или нарастанию СПОН, указывающая на триггерную точку, которая в данный период может указывать на исход заболевания в зависимости от изучения параметров и разных индексов. В группе ВГП — снижение баллов по шкале SOFA отмечено только на 10-е сутки, а у умерших пациентов — на 3-и. В группе острых отравлений, уже на 3-и сутки 97,8% пациентов набрали по 1 баллу, указывая на быстрый период восстановления. Следовательно, шкала SOFA для пациентов с НКИ, ВГП и острыми отравлениями малоинформативна и требует усовершенствования.

3. У пациентов группы острых отравлений, частота дыхания была в пределах нормы, и уровень сатурации выше. Соответственно, ниже потребность в O_2 , указывая на вторичный путь возникновения гипоксемии и гипоксии.

4. Согласно вышеуказанным данным, лимфопения сопровождает пациентов с эндогенной интоксикацией и является независимым предиктором летального исхода.

5. Наиболее чувствительными индексами, которые можно использовать с целью прогнозирования течения и исхода заболевания, можно считать ЛИИ (ЛИИ достоверно указывает на выраженность интоксикационного синдрома, однако остается неясным вопрос о равных показателях индекса в группе ВГП при разном исходе заболевания. Степень выраженность интоксикации в группе II в разы ниже, нежели в группе I), отношение нейтрофилов к лимфоцитам, $SpO_2/ЧДД$, ROX -индекс, отношение моноцитов к лимфоцитам и симптом «белого пятна», которые имеют статистически значимые отличия у пациентов с НКИ, ВГП и острыми отравлениями.

РАЗДЕЛ 4. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВСЛЕДСТВИЕ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

С помощью полученных в исследовании данных, методом многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии), изучались причинно-следственные связи, и устанавливалась роль прогностических факторов риска на исходы ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений.

Как известно, регрессионный анализ служит для определения вида связи и дает возможность для прогнозирования значения одной (зависимой) переменной («отклик»), отталкиваясь от значения другой (независимой) переменной («предиктора»). Бинарная логистическая регрессия представляет собой специальный вариант множественной линейной регрессии и отличается от нее тем, что в качестве зависимой переменной используется не количественная, а дихотомическая (бинарная) переменная, имеющая лишь два альтернативных значения «да» или «нет». Кроме того, при помощи индикаторной схемы кодирования независимых переменных допускается использование в качестве предиктора категориальных (номинативных) переменных. Таким переменным присваиваются значения 1 — «есть признак» или 0 — «нет признака» в зависимости от того, к какой категории относится пациент.

Таким образом, с помощью бинарной логистической регрессии изучается зависимость дихотомических переменных от нескольких

независимых переменных, имеющих любой вид статистической шкалы. Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода.

Вероятность может принимать значения в интервале от 0 (невозможное событие) до 1 (достоверное событие). В подавляющем числе случаев в реальной практике исследований вероятность событий находится в интервале между 0 и 1, исключая эти значения. Поскольку данные события не являются ни невозможными, ни достоверными, то их принято называть случайными.

В таком случае бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

В общем виде вероятность (p) наступления события рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}}, \quad (1.1)$$

где e — экспонента, равная 2,718;

$Z = Const.a_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$ (типичный пример уравнения множественной линейной регрессии);

X_1 — значения независимых переменных (факторов риска);

$Const.a_0$ и b — коэффициенты уравнения регрессии (расчёт этих коэффициентов и является задачей бинарной логистической регрессии).

Таким образом, если множественная линейная регрессия позволяет прогнозировать количественное значение зависимой переменной на основе известных значений независимых переменных, то бинарная логистическая регрессия прогнозирует вероятность события (исхода), находящуюся в пределах от 0 до 1. Если мы получаем p от 0 до 0,5, то событие не наступит (вероятность этого менее 50%); в противном случае (если $p > 0,5$) предполагается наступление события с вероятностью более 50%.

Следовательно, в данном случае речь идет о создании такой математической модели прогноза, которая позволяет оценивать степень риска наступления неблагоприятного (летального) исхода у пациента.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска и антириска, на развитие летального исхода, как осложнения НКИ, ВГП и острых отравлений; во-вторых, используя уравнение бинарной логистической регрессии создать математическую модель для индивидуального прогноза летального исхода заболевания у конкретного пациента с целью оптимизации и повышения эффективности неотложной помощи и проведения интенсивной терапии.

Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап — формирование базы данных клинических признаков больных и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения. Второй этап — непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной.

На первом этапе были изучены истории болезней пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне НКИ (n=147), пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне ВГП (n=96), пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие ОАС на фоне острых отравлений (n=127), поступивших на стационарное лечение в городское отделение интенсивной терапии для взрослых, Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка, с целью проведения одномерного анализа 27 независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом.

Для реализации модели были выбраны пациенты, имеющие более 1 балла по шкале SOFA (n=370) (согласно 3-му международному консенсусу определений для сепсиса и септического шока (Сепсис-3), диагностика органной дисфункции).

В нашем случае основной задачей моделирования является прогноз исхода по данным первичного врачебного осмотра пациента в условиях стационара, то, по сути, такая модель является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда известных или легко определяемых фактов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования. Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя-отклика определены исходы ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений («благоприятный исход» — стабилизация состояния и перевод больного в профильные отделения и «неблагоприятный исход» — смерть больного). А в качестве признаков, предшествующих исходу заболевания, и включаемых в модель как независимые факторы риска (причины), определена совокупность параклинических признаков, связанных с исходами и определяемых у больных на ранних этапах оказания помощи и проведения ИТ (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 — Сравнительная характеристика отношения нейтрофилов к лимфоцитам и ROX-индекс и их уровень значимости

	НКИ		ВГП		Острые отравления	
Исход	Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (X ₁)	ROX-индекс (X ₂)	Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (X ₁)	ROX-индекс (X ₂)	Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (X ₁)	ROX-индекс (X ₂)
Выжил	n=71 12,0 (9,9) Me=9,1 (1,8 – 47,5)	n=71 12,6 (2,3) Me=12,9 (4,6 – 15,8)	n=44 15,3 (17,0) Me=10,9 (0,4 – 98,0)	n=45 12,7 (2,6) Me=13,2 (2,5 – 16,0)	n=87 7,4 (6,9) Me=5,6 (1,0 – 44,5)	n=79 18,5 (4,5) Me=18,1 (10,6 – 26,9)
Умер	n=71 18,7 (19,6) Me=11,1 (0,8 – 96,0)	n=64 11,0 (3,2) Me=12,0 (2,6 – 15,8)	n=46 17,2 (16,3) Me=13,3 (1,4 – 92,0)	n=49 11,1 (2,9) Me=11,7 (3,7 – 14,5)	n=21 8,0 (6,7) Me=5,9 (1,5 – 31,7)	n=36 20,2 (5,3) Me=22,3 (10,0 – 34,1)

Как видно из Таблицы 4.1, для решения данной задачи были использованы два наиболее чувствительных показателя: отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ROX- индекс. Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 7.0. По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии включено 2 независимых друг от друга признака, получаемых параклиническими методами фактора риска для развития неблагоприятного исхода. А именно — отношение нейтрофилов к лимфоцитам (X_1), ROX-индекс (X_2) (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 — Признаки, включенные в исходную обучающую матрицу для создания прогностической регрессионной модели (N=370)

Переменная-предиктор (независимый признак)	Код признака	Градация признак
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	X_1	От 0 до 98
ROX-индекс (ИО/ЧДД)	X_2	От 1,5 до 34,1

На втором этапе мы получили коэффициенты регрессии (Таблицы 4.3, 4.4, 4.5), используя процедуру «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций — 50). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке. Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Таблица 4.3 — Результаты бинарного логистического регрессионного анализа для пациентов с ОДН на фоне НКИ ($\chi^2=6,2$; $df=1$; $p=0,013$)

Переменная предиктор	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	р-уровень значимости	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ для ОШ
Константа (Const.a ₀)	2,836	1,137	6,2	0,013	17,1	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (X ₁)	$b_1 = 0,255$	0,146	3,0	0,020	1,3	1,0-1,7
ROX- индекс (X ₂)	$b_2 = -0,265$	0,089	8,9	0,003	0,8	0,6-0,9

Таблица 4.4 — Результаты бинарного логистического регрессионного анализа для пациентов с ОДН на фоне ВГП ($\chi^2=6,3$; $df=1$; $p=0,012$)

Переменная предиктор	Оценка Коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	р-уровень значимости	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ для ОШ
Константа (Const.a ₀)	3,164	1,259	6,3	0,012	17,1	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (X ₁)	$b_1 = 0,076$	0,174	3,2	0,037	1,3	0,8-1,5
ROX- индекс (X ₂)	$b_2 = -0,260$	0,102	6,5	0,011	0,8	0,6-1,9

Таблица 4.5 — Результаты бинарного логистического регрессионного анализа для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений ($\chi^2=8,8$; $df=1$; $p=0,003$)

Переменная предиктор	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	р-уровень значимости	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ для ОШ
Константа (Const.a ₀)	-3,381	1,138	8,8	0,003	17,1	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (X ₁)	$b_1 = 0,196$	0,328	3,6	0,049	1,3	0,6-2,3
ROX- индекс (X ₂)	$b_2 = -0,101$	0,053	3,6	0,038	0,8	1,0-1,2

Как видно из Таблиц 4.3, 4.4, 4.5, все коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модели статистически значимы: χ^2 Wald =6,2; $df=1$; $p=0,013$ для пациентов с ОДН на фоне НКИ; χ^2 Wald =6,3; $df=1$; $p=0,012$ для пациентов с ОДН на фоне ВГП и χ^2 Wald =8,8; $df=1$; $p=0,003$ для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений. Также в целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по диаграммам рассеяния наблюдаемых и предсказанных значений (Рисунок 4.1 а, б, в).

Графический анализ также показал, что именно данные прогностические модели наиболее статистически адекватны. В полученных моделях, диаграмма рассеяния показывает, что выбранные модели хорошо соответствуют данным, и точки наблюдаемых и предсказанных значений располагаются на всех трех графиках вдоль прямой линии (Рисунок 4.1 а, б, в).

Современные методы оценки уравнений логистической регрессии позволяют оценивать такой показатель, как отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал для отношения шансов по каждому предиктору.

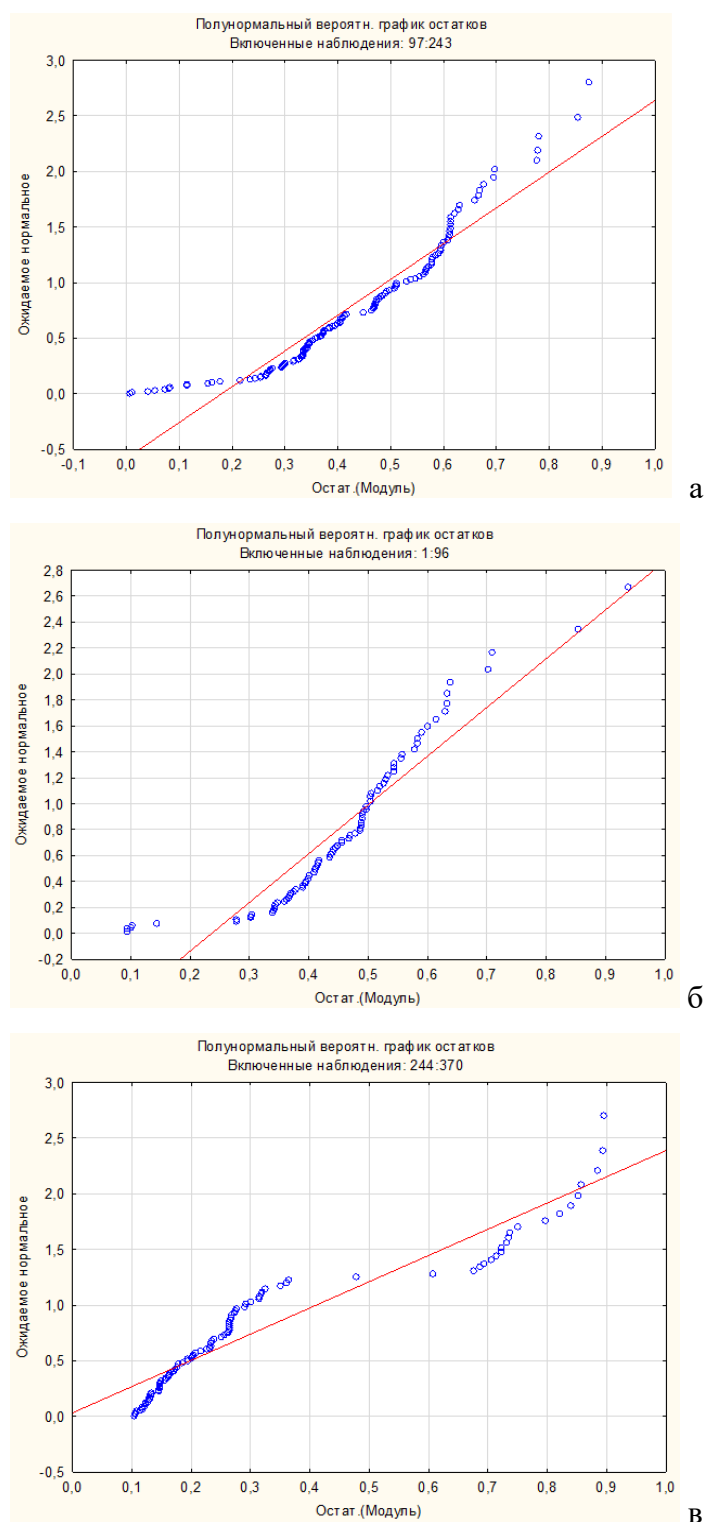


Рисунок 4.1 — Нормальный вероятностный график рассеяния логистического регрессионного уравнения: а) для пациентов с ОДН на фоне НКИ; б) для пациентов с ОДН на фоне ВГП; в) для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений

Весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную (Таблицы 4.3, 4.4, 4.5).

Два предиктора (отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ROX-индекс) имеют практические одинаковые величины регрессионных коэффициентов для пациентов с ОДН на фоне НКИ – 0,225 и -0,265, и 0,196 и 0,101 для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений. Для пациентов с ОДН на фоне ВГП ROX-индекс (-0,260) имеет более важное значение, чем отношение нейтрофилов к лимфоцитам (0,076).

Анализируя полученные модели, мы можем отметить, что для развития неблагоприятного исхода НКИ, ВГП, а также у пациентов с острыми отравлениями, наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска: отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ROX-индекс, так как их отношение шансов имеют максимальные значения 3,2 и 1,3 (для пациентов с НКИ), 1,55 и 1,33 (для пациентов с ВГП) и 2,7 и 10,6 для пациентов с острыми отравлениями, соответственно.

То есть, например, (клинический пример №1), при условии, что у пациента с ОДН на фоне НКИ, минимальное значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 5 и ROX-индекс более 18, вероятность неблагоприятного исхода составляет менее 30%. А если у пациента минимальное значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 15 и ROX-индекс менее 5, то вероятность летального исхода составляет 99,5%.

Пример 2. При условии, что у пациента с ОДН на фоне ВГП, минимальное значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 5 и ROX-индекс более 18, вероятность неблагоприятного исхода менее 25%. А если у пациента минимальное значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 15 и ROX-индекс менее 5, то риск умереть составляет 95,3%.

Пример 3. При условии, что у пациента с ОДН на фоне острых

отравлений, минимальное значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 5 и ROX-индекс более 18, вероятность неблагоприятного исхода составляет 36%. А если у пациента минимальное значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 15 и ROX-индекс менее 5, то вероятность умереть составляет 51,7%.

Таким образом, в окончательном виде уравнения бинарной логистической регрессии выглядят следующим образом:

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

- уравнение бинарной регрессии для пациентов с ОДН на фоне НКИ;

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

- уравнение бинарной регрессии для пациентов с ОДН на фоне ВГП;

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

- уравнение бинарной регрессии для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений.

Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математических моделей (диагностические характеристики) (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 — Дискриминирующая способность математических моделей

Диагноз	Пациенты с ОДН на фоне НКИ	Пациенты с ОДН на фоне ВГП	Пациенты с ОДН на фоне острых отравлений
Чувствительность	62,5%	69,2%	79,4%
Специфичность	68,0%	70,8%	80,0%
Эффективность	65,3%	70,0%	79,7%
Прогностическая ценность положительного результата	75,8%	65,9%	97,5%

<i>Продолжение Таблицы 4.6.</i>			
Прогностическая ценность отрицательного результата	53,1%	73,9%.	28,6%

Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эти модели можно использовать как прогностический тест.

Данная разработка моделей прогнозирования исхода заболевания у пациентов с ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений, демонстрирует ценность жизненно важных параметров дыхания и показателей гемограммы при госпитализации. Было обнаружено, что низкие показатели отношения нейтрофилов к лимфоцитам в сочетании с высокими показателями ROX-индекса, указывают на высокий процент положительного исхода заболевания у пациентов с ОДН на фоне НКИ (более 70%), ВГП (более 75%) и острых отравлений (более 65%). И наоборот, высокие показатели отношения нейтрофилов к лимфоцитам и низкие показатели ROX-индекса указывают на неблагоприятный исход заболевания у пациентов с ОДН на фоне НКИ (99,5% летального исхода), ОДН на фоне ВГП (95,3%), и пациентов с ОДН на фоне острых отравлений (51,7%).

Хотя ROX-индекс включает в себя параметры дыхания (сатурация, ЧДД и фракция O₂ на вдохе), необходимо помнить о понятии «счастливой гипоксемии» при ОДН на фоне НКИ, которая указывает на несоответствие тяжести состояния и клинической картины, и может приводить к неправильной трактовке данного индекса и недооценке тяжести состояния. Также важным компонентом в тяжести состояния является уровень сознания, выраженность энцефалопатии, возраст пациента и сопутствующие заболевания.

Таким образом, данные модели являются быстрыми в использовании, бюджетными, могут стать ранними маркерами тяжести состояния пациентов

и исхода заболевания, однако требуют более дельного исследования и усовершенствования. Полученные нами бинарные логистические регрессии, являются клинически адекватными, бюджетными и работоспособными математическими моделями для индивидуального прогноза развития неблагоприятного исхода, которые могут быть ранними маркерами тяжести состояния пациентов и помогать вовремя изменять тактику лечения у пациентов с ОДН на фоне НКИ, ВГП, и острых отравлений.

РАЗДЕЛ 5. НАПРАВЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБЩИМ АДАПТАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ В ФАЗЕ ДИСТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

При проведении I этапа исследования, были выявлены 60 пациентов с показателями гемодинамики, микроциркуляции, указывающие на развитие дистресса (III стадии 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 было 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 НКИ, верифицированной методом ПЦР, получающие в качестве модифицированной терапии 0,005 мкг/кг/минуту адреналина гидрохлорида, вводимого через инфузомат в течение первых 5 суток с момента перевода пациентов на НИВЛ, и силденафила по 12,5 мг внутрь каждые 8 часов, в течение первых пяти суток с момента перевода пациентов на НИВЛ;

Группа контроля — пациенты с НКИ, верифицированные методом полимеразной цепной реакции, переведенные на НИВЛ, которые получали стандартную терапию согласно рекомендациям («Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11»). Данные группы были разделены в зависимости от исхода заболевания. Пациенты были выбраны по следующим

параметрам: шкала SOFA >2 баллов; время капиллярного наполнения >5 секунд; индекс оксигенации <100; уровень сатурации <93% при инсуффляции увлажненного O₂ через лицевую маску с потоком 16 л/минуту; средний возраст пациентов >65 лет.

В Приложении №1 представлены теоретические предпосылки развития НКИ и возможные пути усовершенствования протокола ИТ. При развитии интоксикационного синдрома у пациентов с тяжелым течением НКИ, происходил выброс провоспалительных интерлейкинов, гистамина и брадикинина, которые приводят к вазодилатации, артериальной гипотензии и обеднению микроциркуляторного русла. Учитывая, что адреналин обладает дозозависимым эффектом, в исследовании выполнена попытка увеличения показателя минутного объема крови, дилатации альвеол и изменения перфузии тканей. Силденафил является ингибитором фосфодтэстеразы 5 типа, который снижает правожелудочковую перегрузку и, соответственно, легочную гипертензию.

Для исследования учитывались следующие динамические параметры: систолическое и диастолическое АД, среднее АД, ЧСС, МОК, УО, ОПСС, ЧДД, уровень сатурации, время капиллярного наполнения.

Согласно Таблице 5,1, при использовании адреналина гидрохлорида и силденафила через 1 час между выжившими пациентами обеих групп имеются статистически значимые отличия показателя систолического АД. Через 4 часа у умерших и выживших пациентов в группе а+с имеются статистически значимые отличия показателей систолического АД: у выживших сАД составляет 130,8 (7,9) мм рт.ст., у умерших - 117,0 (12,5) мм рт.ст. Аналогичные изменения сАД у пациентов группы а+с через 8, 12 часов, 3,4 и 5 суток после введения препаратов. К 3-м суткам у умерших пациентов обеих групп наблюдается прогрессирующая гипотония несмотря на то, что введение адреналина и силденафила в группе а+с продолжается. Т.е. имеется стойкая невосприимчивость препаратов, приводящая к летальному исходу.

Таким образом, в зависимости от реакции сосудистого тонуса на введение препаратов, можно определить течение заболевания и его исход. Следовательно, увеличение значения систолического АД через 1 час и более после использования модифицированной схемы лечения НКИ указывает на реакцию сосудистого тонуса и восприимчивость α и β -АР на введение адреналина гидрохлорида и силденафила и может использоваться в качестве прогностического фактора благоприятного исхода НКИ.

Таблица 5.1 — Сравнительная характеристика показателя систолического артериального давления у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	115,8(9,3) Me=112,5 (100,0 – 130,0)	123,0(14,0) Me=125,0 (100,0 – 140,0)	116,7(13,7) Me=120,0 (90,0 – 140,0)	123,5(11,5) Me=125,0 (100,0 – 140,0)
Через 30 минут	115,8(9,0) Me=115,0 (100,0 – 130,0)	122,0(11,4) Me=125,0 (110,0 – 140,0)	116,7(7,8) Me=115,0 (110,0 – 130,0)	116,4(10,8) Me=120,0 (100,0 – 140,0)
Через 1 час	126,7(8,9) ^B Me=130,0 (110,0 – 140,0)	121,0(11,0) Me=120,0 (100,0 – 130,0)	115,8(3,7) ^A Me=120,0 (110,0 – 130,0)	116,4(12,8) Me=120,0 (100,0 – 130,0)
Через 4 часа	130,8(7,9) ^B Me=130,0 (120,0 – 140,0)	117,0(12,5) [*] Me=110,0 (100,0 – 140,0)	120,0(4,3) ^A Me=120,0 (110,0 – 130,0)	118,6(8,6) Me=120,0 (100,0 – 130,0)
Через 8 часов	129,2(5,1) Me=130,0 (120,0 – 140,0)	114,0(9,7) [*] Me=115,0 (100,0 – 130,0)	121,7(8,3) Me=120,0 (110,0 – 130,0)	114,3(8,5) [*] Me=110,0 (100,0 – 130,0)
Через 12 часов	129,2(9,0) Me=130,0 (110,0 – 140,0)	112,5(8,6) [*] Me=110,0 (100,0 – 125,0)	119,2(7,9) Me=120,0 (110,0 – 130,0)	112,9(8,3) Me=110,0 (100,0 – 130,0)
Через 1 сутки	122,5(7,5) Me=120,0	116,5(6,7) Me=117,5	122,9(10,1) Me=120,0	122,1(8,0) Me=120,0

<i>Продолжение Таблицы 5.1</i>				
	(110,0 – 140,0)	(110,0 – 130,0)	(110,0 – 140,0)	(110,0 – 140,0)
Через 2 суток	121,7(8,3) Me=120,0 (110,0 – 140,0)	122,5(18,4) Me=117,5 (100,0 – 160,0)	121,7(11,9) Me=120,0 (100,0 – 140,0)	115,0(7,6) Me=115,0 (100,0 – 130,0)
Через 3 суток	125,8(9,0) Me=125,0 (110,0 – 140,0)	113,5(12,9)* Me=125,0 (110,0 – 140,0)	125,4(9,4) Me=125,0 (110,0 – 140,0)	111,4(8,6)* Me=110,0 (100,0 – 130,0)
Через 4 суток	123,3(6,5) Me=120,0 (110,0 – 130,0)	107,1(11,1)* Me=100,0 (100,0 – 130,0)	126,3(9,3) Me=130,0 (110,0 – 140,0)	109,1(5,4)* Me=110,0 (100,0 – 120,0)
Через 5 суток	124,2(9,0) Me=120,0 (110,0 – 140,0)	102,9(4,9)* Me=100,0 (100,0 – 110,0)	124,2(7,9) Me=130,0 (120,0 – 140,0)	104,0(5,2)* Me=100,0 (100,0 – 110,0)

При рассмотрении динамики изменений диастолического АД у выживших и у умерших пациентов не было выявлено разницы в течение первых 5-ти суток во всех группах исследования (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 — Сравнительная характеристика показателя диастолического артериального давления (мм рт.ст.) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	73,3 (8,9) Me=70,0 (60,0 – 90,0)	76,0 (8,4) Me=70,0 (70,0 – 90,0)	75,0 (10,0) Me=75,0 (60,0 – 90,0)	77,9 (10,5) Me=80,0 (60,0 – 100,0)
Через 30 минут	76,7 (7,8) Me=75,0 (70,0 – 90,0)	81,0 (8,8) Me=80,0 (70,0 – 100,0)	79,2 (9,0) Me=80,0 (60,0 – 90,0)	83,6 (5,0) Me=80,0 (80,0 – 90,0)
Через 1 час	79,2 (6,7) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	79,0 (7,4) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	79,2 (5,1) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	82,1 (7,0) Me=80,0 (70,0 – 90,0)
Через 4 часа	81,7 (5,8)	77,0 (4,0)	78,3 (7,2)	80,7 (6,2)

<i>Продолжение Таблицы 5.2</i>				
	Me=80,0 (70,0 – 90,0)	Me=80,0 (70,0 – 80,0)	Me=80,0 (70,0 – 90,0)	Me=80,0 (70,0 – 90,0)
Через 8 часов	80,8 (9,0) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	73,0 (7,0) Me=75,0 (70,0 – 90,0)	79,2 (5,1) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	81,4 (6,6) Me=80,0 (70,0 – 90,0)
Через 12 часов	78,3 (5,8) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	76,0 (9,7) Me=75,0 (70,0 – 90,0)	77,5 (6,2) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	78,6 (6,6) Me=80,0 (70,0 – 90,0)
Через 1 сутки	77,1 (5,4) Me=80,0 (70,0 – 85,0)	77,0 (4,8) Me=80,0 (70,0 – 80,0)	75,4 (8,4) Me=75,0 (60,0 – 90,0)	75,0 (9,4) Me=75,0 (60,0 – 90,0)
Через 2 суток	75,4 (7,8) Me=70,0 (70,0 – 90,0)	78,0 (9,2) Me=80,0 (60,0 – 90,0)	75,0 (8,0) Me=75,0 (60,0 – 90,0)	73,6 (9,3) Me=75,0 (60,0 – 90,0)
Через 3 суток	79,2 (6,7) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	74,0 (11,7) Me=80,0 (50,0 – 90,0)	71,7 (7,2) Me=70,0 (60,0 – 80,0)	69,3 (9,2) Me=70,0 (60,0 – 90,0)
Через 4 суток	80,0 (6,0) Me=80,0 (70,0 – 90,0)	71,4 (9,0) * Me=70,0 (60,0 – 80,0)	73,3 (4,9) Me=70,0 (70,0 – 80,0)	72,7 (10,1) Me=70,0 (60,0 – 90,0)
Через 5 суток	80,4 (8,1) ^B Me=80,0 (70,0 – 90,0)	71,4 (27,9) Me=60,0 (50,0 – 130,0)	70,0 (6,0) ^A Me=70,0 (60,0 – 80,0)	74,0 (15,8) Me=80,0 (50,0 – 90,0)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. А, В – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

При диагностике сепсиса разной этиологии, одним из возможных критериев постановки данного диагноза является снижение среднего АД ниже 65 мм рт.ст. В нашем исследовании, при анализе Таблицы 5.3, через 4 и 8 часов после введения адреналина и силденафила, получены статистически значимые отличия показатели среднего АД между умершими и выжившими пациентами в группе а+с. У умерших пациентов, показатель среднего АД, несмотря на введение препаратов, не менялся. Через 4 суток также имеются

статистически значимые отличия между умершими и выжившими пациентами группы а+с. Следовательно, чем выше показатель СрАД у пациентов с НКИ, получающих адреналин и силденафил, тем выше вероятность благоприятного исхода заболевания. Неизменные параметры среднего артериального давления, могут выступать в качестве прогностического маркера отрицательного исхода заболевания.

Таблица 5.3 — Сравнительная характеристика показателя среднего артериального давления у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	87,5 (8,1) Me=87,5 (76,7 – 103,3)	91,7 (9,7) Me=89,2 (80,0 – 106,7)	88,9 (10,9) Me=90,0 (70,0 – 106,7)	93,1 (10,4) Me=95,0 (73,3 – 113,3)
Через 30 минут	89,7 (7,3) Me=86,7 (83,3 – 103,3)	94,7 (8,5) Me=91,7 (83,3 – 113,3)	91,7 (7,8) Me=90,0 (76,7 – 103,3)	94,5 (6,1) Me=93,3 (86,7 – 106,7)
Через 1 час	95,0 (6,9) Me=96,7 (83,3 – 106,7)	93,0 (7,6) Me=91,7 (83,3 – 106,7)	88,6 (10,7) Me=93,3 (56,7 – 96,7)	93,6 (7,8) Me=95,0 (80,0 – 103,3)
Через 4 часа	98,1 (5,4) Me=98,3 (86,7 – 106,7)	90,3 (5,3)* Me=90,0 (80,0 – 96,7)	92,2 (5,0) Me=93,3 (86,7 – 103,3)	93,3 (5,9) Me=93,3 (83,3 – 103,3)
Через 8 часов	96,9 (5,9) Me=96,7 (86,7 – 103,3)	88,7 (5,9)* Me=88,3 (80,0 – 100,0)	93,3 (4,0) Me=93,3 (86,7 – 100,0)	92,4 (5,9) Me=90,0 (83,3 – 103,3)
Через 12 часов	95,3 (6,3) Me=96,7 (83,3 – 106,6)	88,2 (8,2) Me=89,2 (73,3 – 100,0)	91,4 (5,2) Me=90,0 (83,3 – 103,3)	90,0 (5,4) Me=90,0 (80,0 – 96,7)
Через 1 сутки	92,2 (5,2) Me=93,3 (83,3 – 100,0)	90,2 (3,9) Me=90,8 (83,3 – 93,3)	91,3 (8,0) Me=93,3 (76,7 – 103,3)	90,7 (7,4) Me=90,0 (80,0 – 103,3)

<i>Продолжение Таблицы 5.3</i>				
Через 2 суток	90,8 (7,7) Me=86,7 (83,3 – 106,7)	92,8 (10,6) Me=92,5 (73,3 – 113,3)	90,6 (9,0) Me=90,0 (73,3 – 106,7)	87,4 (8,2) Me=88,3 (73,3 – 100,0)
Через 3 суток	94,7 (6,9) Me=93,3 (83,3 – 106,6)	87,2 (10,5) Me=89,2 (66,7 – 100,0)	89,6 (78,8) Me=88,3 (78,3 – 100,0)	83,3 (7,5)* Me=83,3 (73,3 – 96,7)
Через 4 суток	94,4 (5,4) Me=93,3 (86,7 – 103,3)	83,3 (9,0)* Me=80,0 (73,3 – 96,7)	91,0 (5,5) Me=90,0 (83,3 – 100,0)	84,8 (7,7) Me=83,3 (73,3 – 96,7)
Через 5 суток	95,0 (8,1) Me=95,0 (83,3 – 106,6)	81,9 (19,4)* Me=73,3 (66,7 – 123,3)	88,1 (5,2) Me=90,0 (76,7 – 96,7)	86,4 (27,4) Me=86,7 (0,0 – 96,7)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. A, B – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

При анализе Таблицы 5.4 у выживших пациентов группы а+с имеются статистически значимые отличия от выживших пациентов группы контроля. Так, ЧСС у выживших пациентов группы а+с составило 64,1 (10,0) ударов/минуту, в отличие от группы контроля - (86,9 (17,5)) ударов/минут. Обращает на себя внимание параметр ЧСС в группе а+с у выживших пациентов, до 4 часов после начала модифицированной терапии доказательно статистически значимо ниже, чем в группах а+с у умерших пациентов и группе контроля у выживших пациентов. Начиная со 2-х суток наблюдения, в группе контроля имеются статистически значимые отличия показателя ЧСС у выживших и умерших пациентов. У умерших пациентов ЧСС нарастает, указывая на прогрессирование синдрома эндогенной интоксикации и СПОН. Таким образом, параметр ЧСС с начала модифицированной терапии и до 4-х часов наблюдения, может являться критерием положительного исхода НКИ.

Таблица 5.4 — Сравнительная характеристика показателя ЧСС (уд. в мин.) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	64,1 (10,0) ^B Me=64,0 (52,0 – 85,0)	80,9 (20,8) Me=82,0 (52,0 – 110,0)	86,9 (17,5) ^A Me=91,0 (60,0 – 110,0)	88,3 (14,5) Me=88,0 (62,0 – 124,0)
Через 30 минут	63,2 (7,9) ^B Me=63,0 (50,0 – 76,0)	80,7 (19,6) [*] Me=74,0 (56,0 – 112,0)	85,4 (14,5) ^A Me=88,5 (62,0 – 107,0)	93,2 (13,1) Me=92,0 (72,0 – 125,0)
Через 1 час	63,9 (7,7) ^B Me=63,0 (54,0 – 75,0)	85,2 (16,5) [*] Me=79,0 (64,0 – 110,0)	86,1 (17,8) ^A Me=90,0 (58,0 – 110,0)	82,3 (20,7) Me=85,5 (48,0 – 106,0)
Через 4 часа	65,5 (8,5) ^B Me=67,0 (56,0 – 84,0)	84,1 (15,3) [*] Me=86,0 (62,0 – 108,0)	83,4 (18,8) ^A Me=83,5 (55,0 – 110,0)	85,7 (12,8) Me=87,5 (69,0 – 108,0)
Через 8 часов	67,4 (9,4) Me=64,0 (55,0 – 88,0)	82,1 (14,7) [*] Me=79,0 (65,0 – 104,0)	79,1 (16,9) Me=77,0 (56,0 – 115,0)	87,2 (12,7) Me=84,5 (70,0 – 114,0)
Через 12 часов	69,2 (6,9) Me=69,5 (60,0 – 82,0)	78,4 (13,2) Me=76,5 (57,0 – 104,0)	76,7 (16,4) Me=72,5 (56,0 – 106,0)	86,4 (11,7) Me=83,5 (72,0 – 115,0)
Через 1 сутки	68,0 (8,6) Me=68,0 (56,0 – 87,0)	73,9 (17,7) Me=64,5 (55,0 – 110,0)	76,4 (17,1) Me=72,0 (55,0 – 110,0)	89,2 (23,6) Me=83,0 (60,0 – 150,0)
Через 2 суток	76,2 (14,4) Me=72,0 (62,0 – 108,0)	75,4 (12,3) Me=72,0 (62,0 – 102,0)	76,3 (17,4) Me=74,0 (60,0 – 120,0)	93,9 (18,8) [*] Me=92,0 (60,0 – 122,0)
Через 3 суток	75,0 (7,2) Me=74,0 (62,0 – 86,0)	77,5 (14,2) Me=75,0 (58,0 – 100,0)	77,8 (11,7) Me=77,0 (62,0 – 96,0)	94,2 (17,8) [*] Me=99,0 (58,0 – 120,0)
Через 4 суток	79,9 (9,2) Me=81,5 (60,0 – 93,0)	80,6 (11,1) Me=86,0 (62,0 – 90,0)	78,0 (14,6) Me=77,0 (60,0 – 105,0)	96,8 (16,7) [*] Me=95,0 (70,0 – 120,0)
Через 5 суток	83,4 (7,4) ^B	77,7 (17,3)	72,5 (10,0) ^A	100,4 (16,1) [*]

Продолжение Таблицы 5.4				
	Me=83,5 (70,0 – 94,0)	Me=76,0 (55,0 – 108,0)	Me=73,0 (58,0 – 92,0)	Me=96,0 (72,0 – 120,0)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. A, B – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

Объем сердца вычислялся с помощью формулы Старра (Таблица 5.5), и показал во всех группах низкие значения. Однако, имеются статистически значимые отличия показателя УО у между выжившими и умершими пациентами группы контроля через 30 минут, 1, 4, 8 часов ИТ, и через 4 суток с момента перевода пациентов на НИВЛ. В группе а+с имеются статистически значимые отличия ($p < 0,05$) показателя УО через 12 часов, 1, 3 и 5 суток с момента применения модифицированной терапии, что указывает на положительный эффект и увеличение минутного объема крови за счет увеличения УО, что может являться предиктором благоприятного исхода заболевания.

Таблица 5.5 — Сравнительная характеристика показателя ударного объема сердца (мл) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	31,2 (11,9) Me=27,3 (13,0-53,9)	28,3 (13,3) Me=25,8 (19,3-66,0)	30,4 (11,7) Me=34,2 (15,1-54,6)	30,1 (10,5) Me=32,0 (12,3-51,2)
Через 30 минут	27,1 (10,9) Me=27,5 (4,9-40,1)	24,2 (14,9) Me=20,3 (10,9-63,3)	29,8 (9,0) Me=32,4 (15,1-40,5)	20,7 (10,4)* Me=19,6 (6,8-42,6)
Через 1 час	29,0 (5,8) Me=27,3	25,9 (14,8) Me=23,1	27,8 (8,4) Me=28,6	22,3 (10,2)* Me=21,2

<i>Продолжение Таблицы 5.5</i>				
	(21,5-42,1)	(10,0-63,3)	(9,7-38,3)	(9,0-37,1)
Через 4 часа	28,4 (7,8) Me=27,2 (18,6-45,5)	26,0 (16,5) Me=20,8 (10,9-68,7)	32,5 (10,5) Me=31,3 (12,7-48,8)	25,0 (12,7)* Me=21,5 (8,9-48,0)
Через 8 часов	27,9 (15,1) Me=21,6 (13,2-62,0)	25,5 (15,7) Me=25,9 (5,2-63,3)	32,5 (13,1) Me=31,8 (17,4-58,5)	21,9 (10,4)* Me=20,0 (1,8-42,8)
Через 12 часов	31,0 (7,3) Me=29,7 (21,5-45,5)	22,7 (15,8)* Me=19,8 (5,2-60,6)	23,0 (12,7) Me=34,1 (15,1-54,8)	24,3 (9,5) Me=24,7 (3,5-40,2)
Через 1 сутки	30,1 (7,7) ^B Me=31,0 (15,7-45,5)	25,7 (14,1)* Me=21,9 (13,9-63,3)	37,3 (7,8) ^A Me=38,0 (20,8-48,6)	33,3 (12,4) Me=30,7 (12,6-62,3)
Через 2 суток	31,1 (9,6) Me=31,2 (15,7-31,2)	27,8 (16,3) Me=21,0 (13,6-57,6)	37,1 (10,2) Me=34,5 (15,1-54,3)	31,0 (11,7) Me=28,8 (8,9-53,7)
Через 3 суток	29,5 (7,9) ^B Me=27,3 (21,1-42,1)	17,4 (13,4)* Me=21,6 (9,8-48,6)	22,9 (11,2) ^A Me=38,8 (31,6-69,6)	23,8 (13,2) Me=32,6 (13,9-56,9)
Через 4 суток	27,5 (7,8) ^B Me=24,9 (16,4-42,1)	18,3 (18,3) Me=26,1 (10,3-70,8)	21,5 (9,0) ^A Me=39,8 (30,4-54,8)	23,4 (14,1)* Me=32,5 (14,6-64,1)
Через 5 суток	26,5 (8,7) Me=25,5 (15,5-39,8)	13,1 (12,9)* Me=42,9 (12,3-70,8)	22,0 (11,5) ^A Me=42,6 (26,2-60,9)	22,0 (20,1) Me=35,4 (7,2-64,1)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. А, В – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

Показатель общего периферического сосудистого сопротивления максимальный (Таблицы 5.6) в группе а+с у выживших пациентов с модифицированной терапией через 12 часов от начала модифицированной терапии и до 5-ти суток наблюдения, 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.

Таблица 5.6 — Сравнительная характеристика показателя ОПСС (дин*сек-5) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	2022 (524) Me=1777 (912-2829)	1987 (614) ^B Me=1874 (760-2351)	1897 (639) Me=1983 (649-2403)	1987 (605) ^A Me=1573 (679-2368)
Через 30 минут	1720 (706) Me=1834 (335-2809)	1993 (547) Me=2044 (789-3827)	1957 (913) Me=1927 (1089-3226)	1933 (598) Me=1764 (542-3076)
Через 1 час	1865(385) ^B Me=1932 (1206-2272)	2261 (714) ^B Me=1378 (722-4081)	2395 (915) ^A Me=1734 (816-3146)	1770 (638) ^A Me=1558 (667-3434)
Через 4 часа	1800 (462) Me=1682 (1112-2641)	1972 (746) Me=1719 (1162-3674)	2024 (1150) Me=2284 (949-3233)	1716 (514) Me=1840 (614-3173)
Через 8 часов	1862 (923) Me=1458 (790-3970)	2137 (641) Me=1826 (435-3017)	2001 (667) Me=1788 (796-3523)	1960 (635) Me=1723 (348-3577)
Через 12 часов	2165 (580) Me=2015 (1335-3051)	1619 (903) ^{*B} Me=1203 (409-3307)	1783 (701) Me=2004 (583-3151)	1600 (598) ^A Me=1614 (333-2264)
Через 1 сутки	2045 (556) ^B Me=1894 (1007-3096)	1862 (676) Me=1517 (607-3117)	1670 (881) ^A Me=2865 (1187-4275)	2098 (622) Me=2171 (754-3482)
Через 2 суток	2470 (1197) ^B Me=2495 (1054-5533)	2061 (599) Me=1670 (982-3546)	1892 (1203) ^A Me=2625 (907-5683)	2043 (576) Me=1929 (724-2562)
Через 3 суток	2236 (719)	1872 (852) [*]	1998 (579)	1860 (663)

Продолжение Таблицы 5.6				
	Me=1861 (1479-3559)	Me=1344 (736-2282)	Me=1874 (656-3078)	Me=1928 (521-2247)
Через 4 суток	2165(500) Me=2209 (1462-2814)	1871 (597) Me=1655 (701-2497)	1531 (576) Me=1919 (522-2669)	1518 (560) Me=2002 (594-2155)
Через 5 суток	2189 (704) Me=1990 (1319-3186)	1705 (683) ^{*B} Me=1285 (631-3076)	1850 (697) Me=1759 (731-2577)	1689 (531) ^A Me=1255 (716-2264)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. A, B – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

Согласно Таблице 5.7, во всех исследуемых группах значение минутного объема крови было ниже нормы. Несмотря на использование модифицированной терапии, показатель динамики у выживших пациентов группы а+с не выявлено. Однако, у умерших пациентов в группе а+с показатель МОК увеличился, и через 4 суток имелись статистически значимые отличия показателя МОК у выживших и умерших пациентов группы а+с.

Таблица 5. 7 — Сравнительная характеристика показателя минутного объема крови (л) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	2,02 (0,8) Me=2,5 (0,91-3,83)	2,7 (1,3) Me=2,5 (1,12-5,68)	2,9 (1,5) Me=2,9 (1,15-5,4)	2,8 (1,3) Me=2,6 (1,08-5,27)
Через 30 минут	1,7 (0,7) Me=1,8 (0,34-2,81)	2,3 (1,5) [*] Me=1,7 (0,79-5,83)	2,3 (0,9) Me=2,7 (1,09-2,63)	1,9 (1,0) Me=1,8 (0,64-3,58)
Через 1 час	1,9 (0,4)	2,5 (1,5) [*]	2,2 (1,2)	1,7(0,9)

<i>Продолжение Таблицы 5.7</i>				
	Me=1,9 (1,21-3,0)	Me=1,9 (0,72-6,08)	Me=2,9 (0,95-4,73)	Me=1,6 (0,67-3,43)
Через 4 часа	1,8 (0,5) Me=1,7 (1,11-2,64)	2,6 (1,1)* Me=1,7 (1,16-4,67)	2,4 (1,1) Me=2,9 (1,0-4,73)	2,2 (1,2) Me=1,8 (0,61-4,17)
Через 8 часов	1,9 (0,9) Me=1,5 (0,79-4,0)	2,2 (1,5) Me=1,8 (0,43-6,02)	2,6 (1,7) Me=2,0 (1,3-6,72)	2,0 (1,1) Me=1,7 (0,15-4,88)
Через 12 часов	2,2 (0,6) Me=2,02 (1,33-3,1)	2,5 (1,7) Me=1,6 (0,41-6,31)	2,3 (1,5) Me=2,5 (0,98-5,15)	2,0 (1,0)* Me=2,1 (0,33-4,26)
Через 1 сутки	2,0 (0,6) Me=1,9 (1,01-3,1)	2,6 (1,0) Me=1,5 (1,01-4,12)	2,2 (0,9) Me=2,9 (1,19-4,28)	3,1 (1,6) Me=2,7 (0,75-6,48)
Через 2 суток	2,5 (1,2) Me=2,5 (1,1-2,5)	2,5 (1,2) Me=1,7 (0,98-4,55)	2,5 (1,2) Me=3,4 (0,91-5,68)	2,8 (1,1) Me=2,7 (1,02-4,56)
Через 3 суток	2,2 (0,7) Me=1,9 (1,48-3,56)	3,0 (1,1) Me=1,9 (0,74-4,49)	2,7 (1,3) Me=3,4 (1,96-6,68)	3,3 (1,7) Me=2,9 (1,22-6,55)
Через 4 суток	2,2 (0,5) Me=2,2 (1,46-2,81)	3,0 (0,6)* Me=2,1 (0,7-2,5)	2,4 (1,04) Me=3,2 (1,82-4,67)	2,8 (1,2) Me=2,4 (1,69-5,93)
Через 5 суток	2,2 (0,7) Me=2,0 (1,32-3,2)	3,0 (1,4)* Me=2,3 (0,93-5,08)	3,0 (2,5) Me=3,2 (3,8-4,67)	2,5 (2,1) Me=2,1 (0,11-7,15)

*Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. A, B – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов*

При использовании модифицированной терапии через 30 минут, как у выживших, так и у умерших пациентов нарастает тахипноэ, в отличие от группы контроля. Показатели ЧДД (Таблица 5.8) через 30 минут статистически значимо отличимы между умершими пациентами группы а+с и группы контроля (29,6/24,6) дыханий в минуту.

Начиная со 2-х суток, имеются статистически значимые отличия ЧДД между умершими и выжившими пациентами группы а+с. У выживших пациентов, ЧДД снижается к 5-м суткам, у умерших — нарастает, в отличие от группы контроля, где динамика отсутствует. Следовательно, нарастание частоты дыхания при использовании модифицированной терапии указывает на прогрессирование заболевания и может использоваться в качестве предиктора неблагоприятного исхода заболевания.

Таблица 5.8 — Сравнительная характеристика показателя ЧДД (уд. в мин.) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	25,6 (4,7) Me=28,0 (22,0 – 37,0)	28,4 (5,4) Me=28,0 (20,0 – 35,0)	25,4 (6,5) Me=23,0 (22,0 – 45,0)	23,4 (2,7) Me=22,0 (20,0 – 28,0)
Через 30 минут	28,2 (4,0) Me=26,0 (23,0 – 36,0)	29,6 (3,9) ^B Me=29,0 (24,0 – 38,0)	25,7 (5,6) Me=24,0 (22,0 – 42,0)	24,6 (1,8) ^A Me=25,0 (20,0 – 26,0)
Через 1 час	29,1 (3,2) Me=28,0 (26,0 – 35,0)	30,0 (4,3) Me=29,0 (24,0 – 36,0)	26,3 (6,2) Me=24,0 (22,0 – 44,0)	25,4 (2,7) Me=24,0 (20,0 – 30,0)
Через 4 часа	27,8 (4,2) Me=26,0 (24,0 – 36,0)	28,6 (4,5) Me=27,0 (22,0 – 36,0)	25,3 (3,4) Me=24,0 (22,0 – 35,0)	24,7 (2,0) Me=24,0 (22,0 – 28,0)
Через 8 часов	26,7 (3,2) Me=26,0 (22,0 – 34,0)	29,0 (4,4) Me=27,0 (24,0 – 38,0)	24,4 (2,4) Me=24,0 (22,0 – 30,0)	25,1 (1,3) Me=26,0 (22,0 – 26,0)
Через 12 часов	27,0 (3,8) Me=26,0 (22,0 – 36,0)	28,9 (4,4) Me=28,0 (22,0 – 36,0)	24,1 (2,8) Me=24,0 (22,0 – 32,0)	24,4 (2,1) Me=24,0 (22,0 – 28,0)
Через 1 сутки	26,7 (5,6) Me=25,0 (20,0 – 40,0)	29,7 (5,7) Me=30,0 (24,0 – 43,0)	22,8 (1,6) Me=22,0 (20,0 – 26,0)	24,4 (3,7) Me=24,0 (20,0 – 34,0)

Продолжение Таблицы 5.8				
Через 2 суток	25,5 (3,5) Me=25,5 (22,0 – 32,0)	30,6 (3,5) ^{*B} Me=30,0 (24,0 – 36,0)	22,6 (1,4) Me=22,0 (20,0 – 25,0)	24,3 (3,1) ^A Me=24,0 (20,0 – 30,0)
Через 3 суток	24,0 (2,8) Me=24,0 (20,0 – 30,0)	30,8 (6,6) [*] Me=32,0 (22,0 – 42,0)	22,8 (1,0) Me=22,0 (22,0 – 24,0)	25,5 (4,0) [*] Me=25,0 (22,0 – 35,0)
Через 4 суток	23,8 (1,6) Me=24,0 (22,0 – 26,0)	29,9 (7,6) [*] Me=28,0 (1,0 – 40,0)	22,4 (1,3) Me=22,0 (20,0 – 25,0)	24,2 (3,2) Me=24,0 (18,0 – 30,0)
Через 5 суток	22,5 (1,7) Me=22,0 (20,0 – 26,0)	29,4 (6,4) [*] Me=28,0 (20,0 – 38,0)	22,0 (0,9) Me=22,0 (20,0 – 24,0)	25,8 (4,7) [*] Me=25,0 (20,0 – 36,0)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. A, B – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

Согласно Таблицы 5.9, несмотря на отрицательный исход заболевания, у умерших пациентов группы а+с значение сатурации высокое, 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.

Таблица 5.9 – Сравнительная характеристика показателя сатурации (%) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	87,9 (2,42) Me=88,0 (93,0-85,0)	90,1 (5,68) Me=91,5 (98,0-79,0)	92,3 (7,39) Me=95,5 (99,0-75,0)	87,9 (4,42) Me=93,0 (100,0-84,0)
Через 30 минут	88,3 (2,53)	91,0 (3,81)	93,6 (3,68)	91,0 (3,62)

<i>Продолжение Таблицы 5.9</i>				
	Me=88,0 (93,0-84,0)	Me=90,0 (98,0-85,0)	Me=94,5 (98,0-86,0)	Me=92,0 (97,0-85,0)
Через 1 час	89,4 (2,75) Me=89,5 (95,0-84,0)	92,3 (3,5) Me=92,0 (97,0-86,0)	93,6 (2,5) Me=93,5 (97,0-89,0)	91,5 (4,12) Me=92,0 (97,0-84,0)
Через 4 часа	90,0 (2,92) Me=90,5 (94,0-85,0)	93,4 (3,9) Me=94,5 (99,0-86,0)	94,2 (2,33) Me=94,0 (97,0-90,0)	62,7 (3,8) Me=92,5 (96,0-84,0)
Через 8 часов	91,5 (2,94) Me=91,0 (97,0-87,0)	93,3 (3,3) Me=94,0 (97,0-90,0)	94,0 (2,43) Me=94,0 (98,0-89,0)	49,6 (3,56) Me=91,0 (97,0-86,0)
Через 12 часов	92,3 (1,83) Me=92,0 (95,0-90,0)	93,7 (3,17)* Me=94,0 (98,0-86,0)	53,8 (12,7) Me=94,5 (97,0-88,0)	52,2 (4,01) A* Me=91,5 (97,0-85,0)
Через 1 сутки	93,3 (2,8) Me=94,0 (98,0-87,0)	92,9 (3,14) Me=93,0 (97,0-88,0)	94,4 (3,73) Me=95,5 (99,0-86,0)	93,8 (7,4) Me=92,5 (99,0-70,0)
Через 2 суток	94,8 (2,73) Me=95,0 (99,0-89,0)	91,9 (5,44) Me=93,0 (98,0-79,0)	95,3 (3,55) Me=96,0 (96,0-89,0)	95,0 (6,23) Me=93,5 (97,0-75,0)
Через 3 суток	95,1 (2,27) Me=95,0 (100,0-92,0)	92,6 (3,2) Me=92,0 (98,0-88,0)	95,3 (3,84) Me=95,0 (100,0-86,0)	95,2 (4,8) Me=91,5 (97,0-82,0)
Через 4 суток	96,3 (2,1) Me=96,0 (99,0-93,0)	92,0 (3,9) Me=93,0 (84,0-96,0)	95,8 (2,82) Me=96,0 (99,0-90,0)	96,1 (5,5) Me=90,0 (98,0-78,0)
Через 5 суток	97,5 (1,62) Me=98,0 (100,0-95,0)	87,8 (6,4) Me=90,0 (95,0-75,0)	97,3 (1,29) Me=97,0 (99,0-95,0)	97,5 (7,76) Me=89,0 (100,0-69,0)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. A, B – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

При оценке показателей времени капиллярного наполнения (Таблица 5.10), статистически значимые отличия имеются в обеих группах между выжившими и умершими пациентами через 1 сутки после начала применения модифицированной терапии и на всем последующем протяжении наблюдения за пациентами. Таким образом, уменьшение времени капиллярного наполнения у выживших пациентов группы а+с указывает на изменение вазогенных параметров и положительно сказывается на оксигенации гипоперфузированных участков.

Таблица 5.10 – Сравнительная характеристика показателя времени наполнения капилляров (сек.) у пациентов в зависимости от вида интоксикации и исхода заболевания

Временной промежуток	Группа а+с		Группа контроля	
	Выжил (n= 19)	Умер (n= 7)	Выжил (n= 11)	Умер (n= 23)
Начальные параметры	5,4 (0,3) Me=5,3 (5,0-7,7)	5,7 (0,2) Me=6,2 (5,2-9,2)	5,6 (0,5) Me=5,7 (5,1-8,4)	5,6 (0,3) Me=6,8 (5,2-9,3)
Через 30 минут	5,5 (0,4) Me=5,4 (5,0-7,6)	5,4 (0,4) Me=5,3 (5,0-7,8)	5,5 (0,3) Me=5,7 (5,0-7,9)	5,7 (0,4) Me=5,6 (5,2-9,2)
Через 1 час	5,2 (0,4) Me=5,2 (5,0-7,7)	5,1 (0,4) Me=5,5 (5,3-8,2)	5,6 (0,4) Me=5,7 (5,0-8,1)	5,9 (0,4) Me=5,8 (5,6-9,3)
Через 4 часа	5,2 (0,4) Me=5,2 (5,0-7,4)	5,1 (0,3) Me=5,5 (5,1-8,3)	5,5 (0,4) Me=5,6 (5,0-7,8)	5,8 (0,3) Me=5,6 (5,2-9,0)
Через 8 часов	4,9 (0,3) ^B Me=5,2 (5,1-7,2)	5,3 (0,4) Me=5,2 (5,1-8,4)	5,6 (0,4) ^A Me=5,5 (5,0-7,8)	5,9 (0,4) Me=5,5 (5,3-9,2)
Через 12 часов	5,0 (0,3) ^B Me=5,2 (4,9-7,2)	5,2 (0,3) Me=5,6 (5,3-8,5)	5,8 (0,3) ^A Me=5,6 (5,0-7,6)	6,2 (0,4) Me=5,7 (5,4-9,4)

Через 1 сутки	5,2 (0,3) ^B Me=5,1 (4,4-6,8)	5,7 (0,3)* Me=5,6 (5,2-8,9)	5,6 (0,2) ^A Me=5,2 (4,6-6,3)	6,4 (0,3)* Me=5,6 (5,3-9,3)
<i>Продолжение Таблицы 5.10</i>				
Через 2 суток	4,8 (0,3) ^B Me=4,9 (4,2-5,3)	5,7 (0,2)* Me=5,8 (5,3-9,3)	5,5 (0,3) ^A Me=5,2 (3,7-6,1)	6,4 (0,4)* Me=5,9 (5,7-9,5)
Через 3 суток	4,5 (0,4) ^B Me=3,3 (2,8-4,9)	5,9 (6,2)* Me=6,1 (5,4-9,3)	5,4 (0,4) ^A Me=4,7 (3,4-6,2)	6,6 (0,3)* Me=6,5 (6,3-9,8)
Через 4 суток	3,8 (0,4) ^B Me=3,2 (2,6-5,0)	6,1 (0,3)* Me=6,4 (5,9-10,30)	4,7 (0,3) ^A Me=4,6 (3,2-5,8)	7,2 (0,4)* Me=6,8 (6,5-10,4)
Через 5 суток	3,1 (0,3) ^B Me=3,3 (2,3-4,5)	6,5 (0,4)* Me=6,5 (6,5-10,5)	4,7 (0,4) ^A Me=4,3 (3,0-6,1)	7,8 (0,4)* Me=7,8 (7,5-10,8)

Примечание: * – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) между Группами выживших и умерших пациентов. A, B – означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по Группам 1 и 2 среди выживших и отдельно среди умерших пациентов

Летальность в группе а+с составила 32,4%, (Таблицы 5.11, 5.12) 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 статистически значимо снижают летальность у пациентов с тяжелым течением НКИ и могут быть предложены, в качестве модификации ИТ у пациентов с тяжелым течением НКИ.

Таблица 5.11 – 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

Продолжение Таблицы 5.11		
Летальность (%)	32,4	73,08

Таблица 5.12 – 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

Таким образом, в группе а+с, у выживших пациентов, увеличение систолического артериального давления через 1 час после введения адреналина и силденафила является предиктором благоприятного исхода тяжелого течения НКИ.

У выживших пациентов через 30 минут после использования адреналина и силденафила отмечено нарастание частоты дыхания, указывая на увеличение притока кислорода к гипоперфузируемым участкам легочной ткани, изменение параметров вентилиция/перфузия.

Время капиллярного наполнения явно указывает на корреляцию с введением адреналина и силденафила и постепенно снижается у выживших пациентов в группе а+с, указывая на открытие микроциркуляторного русла.

Следовательно, параметры систолического АД, ЧДД и времени капиллярного наполнения могут использоваться в качестве прогностических инструментов течения и исхода НКИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

На сегодняшний день самой актуальной темой является определение маркеров тяжести острой дыхательной недостаточности различного генеза (например, НКИ, ВГП и острые отравления). Своевременное выявление пациентов, которые могут перейти в тяжелую или критическую стадию, имеет решающее значение для раннего лечения и благоприятного исхода, а также способствует лучшему распределению ограниченных медицинских ресурсов для пациентов, нуждающихся в дорогостоящем лечении. К примеру, пребывание на койке ИТ с НИВЛ/ИВЛ в странах ЕС стоит около 5 тысяч евро/сутки. Кроме того, сходство клинических симптомов на ранних стадиях подтвержденных случаев НКИ с другими респираторными инфекциями, затрудняет назначение целенаправленной терапии. Любой неправильный диагноз будет иметь нежелательные последствия для борьбы с эпидемией.

Поскольку никаких доказательных методов лечения тяжелой формы НКИ и ВГП на сегодняшний день нет, а некоторые причиняют вред, необходим поиск новых идеологий или комбинаций фармакологических препаратов, имеющих доказательства высокой безопасности, имеющих оптимальную дозировку и хорошо изученную фармакокинетику. Исходя из актуальности темы, нами проведено открытое, не рандомизированное, продольное, моноцентровое, про- и ретроспективное исследование, с целью выявления предикторов летального исхода у пациентов с ОДН различного генеза, разработки направлений интенсивной терапии, направленное на возможные пути ликвидации воспалительных процессов у пациентов с тяжелой формой НКИ, с помощью проведения сравнительной оценки гемодинамических и лабораторных показателей между пациентами с НКИ, ВГП и острыми отравлениями (как группа с нормострессовой реакцией),

выявления наиболее чувствительных показателей, разработка на их основе моделей прогнозирования исхода заболевания и возможные пути решения.

Исходя из этого, гипотезой диссертационной работы является то, что причина неудовлетворительных результатов лечения пациентов с ОДН различной этиологии может быть неадекватная индивидуальная реакция организма на инфекцию, интоксикацию и ИТ, которую определяет общий адаптационный синдром.

Исследование проводилось на базе Центральной городской клинической больницы №1, городского отделения интенсивной терапии для взрослых, г. Донецка, с 2014 по 2017 г.г. (ретроспективно), с 2017 по 2021 г.г. (проспективно).

В исследование взято 370 пациентов, которые находились в отделении ИТ с острой дыхательной недостаточностью различной этиологии.

Исследование было разделено на 3 этапа:

1. Про- и ретроспективное исследование показателей гемодинамики, микроциркуляции, лейкограммы с выявлением типов общего адаптационного синдрома
2. Статистическое исследование с выявлением фазности процессов
3. Выявление группы пациентов с ОДН на фоне НКИ в стадии дистресса с разработкой показаний для использования модифицированной терапии.

В зависимости от этиологического фактора, пациенты были разделены на 3 группы:

- 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).

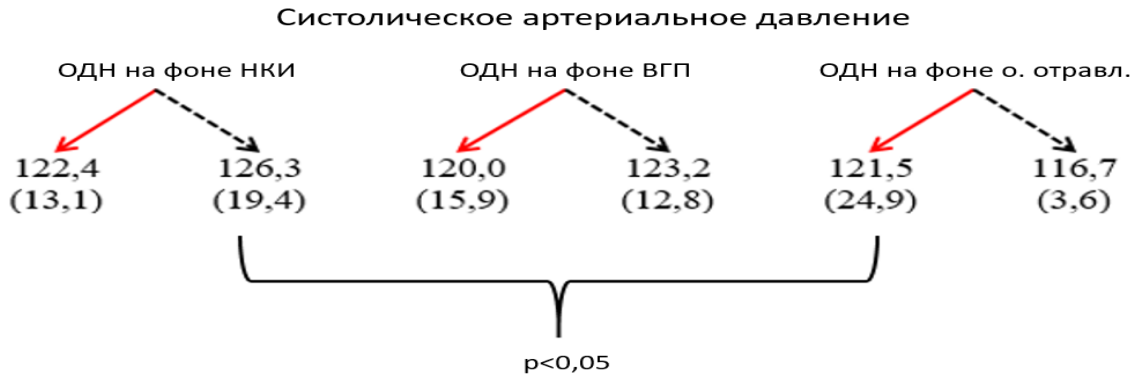
Всего включено 370 пациентов: из них 214 (57,8%) выживших и 156 (42,2%) умерших (Таблица 2.2). В группе НКИ летальность составила 48,3%, в группе ВГП — 51%, и в группе острых отравлений — 28,3% ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Средний возраст у выживших пациентов в группе НКИ составил 61,5 (14,0) лет, в группе ВГП — 65,7(14,5) лет, в группе острых отравлений — 42,3(15,9) лет.

Статистически значимые 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 ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

Статистически значимые 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. НИВЛ при ОДН необходимо рассматривать в контексте снижения частоты интубации, снижения работы дыхательных мышц (Zachary P., 2022). Метаанализ, сравнивающий НИВЛ со стандартной медицинской помощью у пациентов с внегоспитальной пневмонией, показал, что НИВЛ приводит к значительному снижению частоты интубации и летальности в ОИТ.

Показатель систолического АД у выживших пациентов группы ОДН на фоне НКИ, группы ОДН на фоне ВГП и группы ОДН на фоне острых отравлений был одинаковый, однако имелись статистически значимые отличия в группах умерших пациентов. В группе ОДН на фоне острых отравлений показатель систолического АД составил 116,7 мм рт.ст., в отличие от группы ОДН на фоне НКИ, где систолическое АД составило 126,3 мм рт.ст, указывая на действие токсического вещества на миокард.



Примечание:

—> - выжившие пациенты

----> - умершие пациенты

Рисунок 6.1 – Отличие показателей систолического АД между группами исследования

Несмотря на разный исход заболевания, в группе ОДН на фоне острых отравлений параметры ЧДД одинаковые (Рисунок 6.2), вследствие малого времени от начала заболевания и отсутствия превалирующей легочной патологии.



Примечание:

—> - выжившие пациенты

----> - умершие пациенты

Рисунок 6.2 – Отличие показателей ЧДД между группами исследования

Имеются статистически значимые отличия между группами ОДН на фоне НКИ, ОДН на фоне ВГП и ОДН на фоне острых отравлений, как у выживших пациентов, так и у умерших.

В группе ОДН на фоне НКИ и группе ОДН на фоне ВГП ЧДД у выживших пациентов составило 23,7/23,8, а в группе ОДН на фоне острых отравлений — 20,5 дыханий в минуту, у умерших — аналогично. В группе ОДН на фоне НКИ, ОДН на фоне ВГП ЧДД — 25,0/25,6, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 20,7 дыханий в минуту. У умерших пациентов группы ОДН на фоне НКИ и ОДН на фоне ВГП ЧДД выше, за счет большего объема поражения легочной ткани, хронических бронхо-легочных заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы, как коморбидного фона, и компенсаторных резервов организма.

Частота сердечных сокращений



Примечание:

—→ - выжившие пациенты

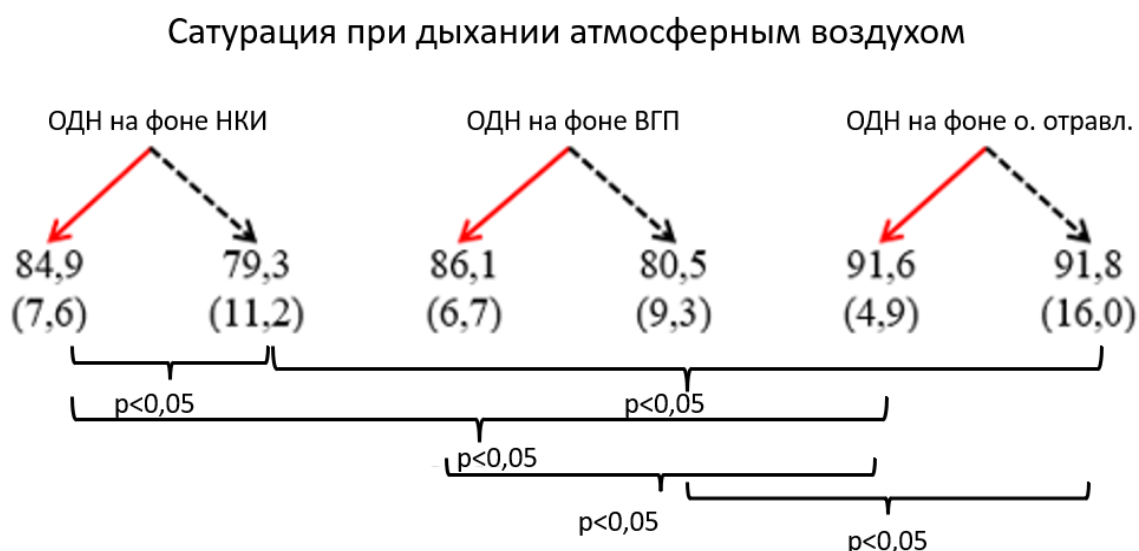
----→ - умершие пациенты

Рисунок 6.3 – Отличие показателей частоты сердечных сокращений в группе ОДН на фоне НКИ

В группе ОДН на фоне НКИ (Рис.6.3) имеются статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами. У выживших ЧСС составило 85,7 (16,2), у умерших — 92,6 (15,5) сокращений в минуту,

обуславливая выраженность интоксикационного синдрома и сопутствующей сердечной патологией.

Статистически значимые отличия сатурации при дыхании атмосферным воздухом (Рисунок 6.4) выявлены между пациентами группы ОДН на фоне НКИ, ОДН на фоне ВГП и группы ОДН на фоне острых отравлений. У выживших пациентов SpO_2 в группе ОДН на фоне НКИ составила 84,9-86,1, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 91,6%. У умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ — 79,3-80,5%, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 91,8%. Между выжившими и умершими пациентами имеются статистически значимые отличия в группе ОДН на фоне НКИ. У выживших показатель составил 84,9 (7,6), у умерших — 79,3 (11,2)%.



Примечание:

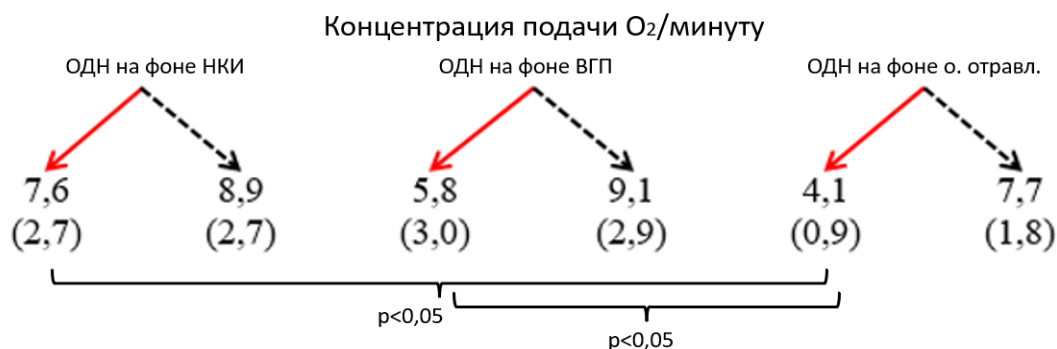
—→ - выжившие пациенты

----→ - умершие пациенты

Рисунок 6.4 – Отличие показателей уровня сатурации между группами исследования

Чем выше показатель сатурации у пациентов, тем меньше требуется фракция O_2 при оксигенотерапии (Рисунок 6.5). Имеют статистически значимые

отличия подачи увлажненного O_2 выжившие пациенты группы ОДН на фоне НКИ, ОДН на фоне ВГП и группы ОДН на фоне острых отравлений.



Примечание:

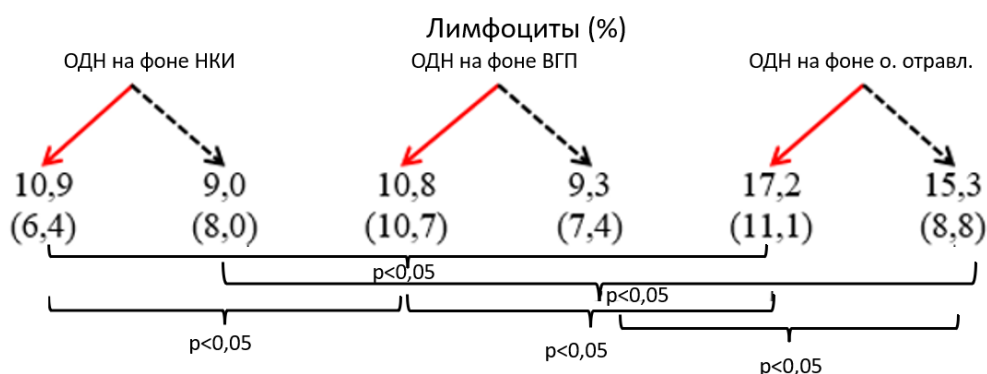
→ - выжившие пациенты

----> - умершие пациенты

Рисунок. 6.5 – Отличие показателей фракции O_2 между группами исследования

В группе ОДН на фоне НКИ — 5,8, в группе ОДН на фоне ВГП — 7,6, и в группе ОДН на фоне острых отравлений — 4,1 ($p < 0,05$). У умерших пациентов показатель фракции O_2 отличий не имел.

В показателях гемограммы найдены статистически значимые отличия количества лимфоцитов между группами ОДН на фоне НКИ, ОДН на фоне ВГП и группой ОДН на фоне острых отравлений (Рисунок 6.6).



Примечание:

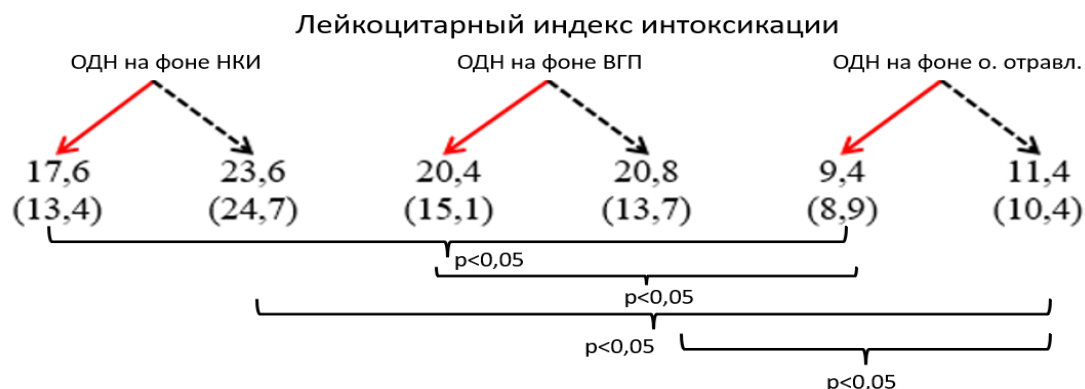
→ - выжившие пациенты

----> - умершие пациенты

Рисунок 6.6 – Отличие значения лимфоцитов между группами исследования

В группе ОДН на фоне НКИ и ОДН на фоне ВГП, несмотря на исход заболевания, прослеживается лимфопения, в отличие от группы ОДН на фоне острых отравлений, где у выживших пациентов значение лимфоцитов достигает 17,3 (11,1), и у умерших пациентов — 15,3 (8,8).

Показатель ЛИИ в разы выше у пациентов группы ОДН на фоне НКИ и группы ОДН на фоне ВГП (Рисунок 6.7). ЛИИ имеет статистически значимые отличия между выжившими пациентами группы ОДН на фоне НКИ (13,4), группы ОДН на фоне ВГП (15,1) и группы ОДН на фоне острых отравлений (9,4) ($p < 0,05$), и между умершими пациентами — группа ОДН на фоне НКИ — 28,0; группа ОДН на фоне ВГП — 23,6; и группа ОДН на фоне острых отравлений — 11,4 ($p < 0,05$).



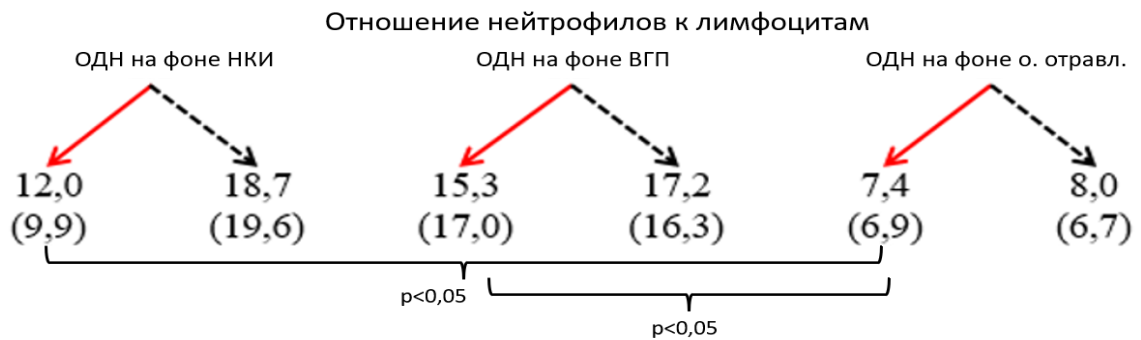
Примечание:

—→ - выжившие пациенты

-----→ - умершие пациенты

Рисунок 6.7 – Отличие значения ЛИИ между группами исследования

Статистически значимы значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам у выживших пациентов (Рисунок 6.8). В группе ОДН на фоне НКИ — 12,0; в группе ОДН на фоне ВГП — 15,3; и в группе ОДН на фоне острых отравлений — 7,4 ($p < 0,05$).



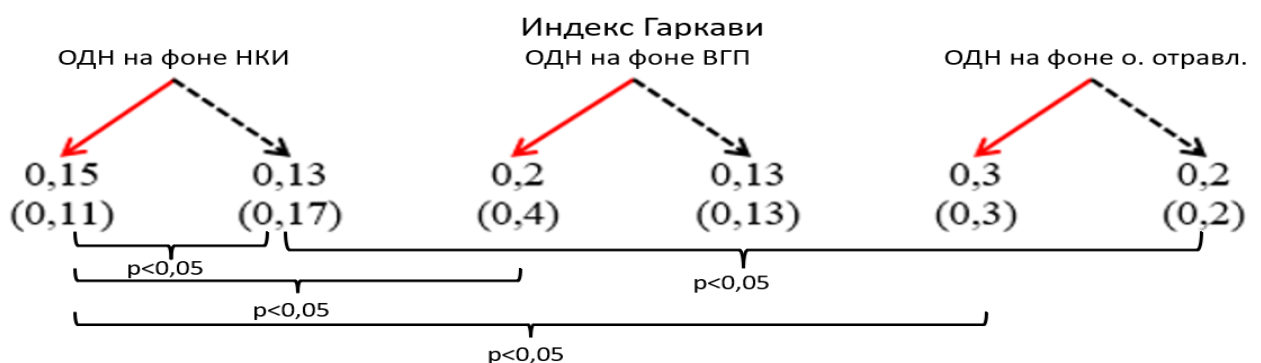
Примечание:

→ - выжившие пациенты

----→ - умершие пациенты

Рисунок 6.8 – Отличие значений отношения нейтрофилов к лимфоцитам между группами исследования

Адаптационный индекс указывает на выраженность интоксикационного синдрома и стадию течения общего адаптационного синдрома (Рис. 6.9). Имеются статистически значимые отличия между группой ОДН на фоне НКИ, группой ОДН на фоне ВГП и группой ОДН на фоне острых отравлений у выживших пациентов (0,15 в группе ОДН на фоне НКИ); (0,2 в группе ОДН на фоне ВГП) и 0,3 в группе ОДН на фоне острых отравлений).



Примечание:

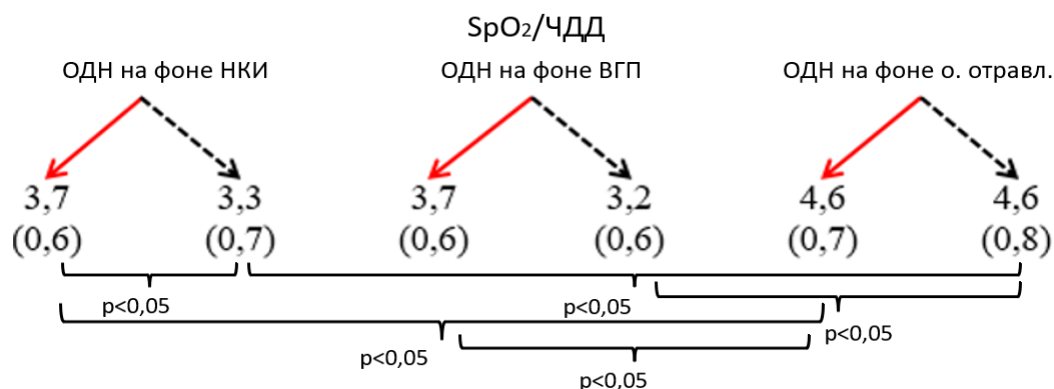
→ - выжившие пациенты

----→ - умершие пациенты

Рисунок 6.9 – Отличие значений индекса адаптации между группами исследования

У умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ ИГ составил 0,13, в группе ОДН на фоне ВГП — 0,13, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 0,2, указывая на нахождение пациентов групп ОДН на фоне НКИ и ОДН на фоне ВГП в состоянии острого стресса, несмотря на исход заболевания.

Соотношение сатурации при дыхании атмосферным воздухом к ЧДД (Рисунок 6.10) указывает на развитие гипоксии различной этиологии. Статистически значимые отличия имеются между группой ЛДН на фоне НКИ, группой ОДН на фоне ВГП и группой ОДН на фоне острых отравлений. В группе ОДН на фоне НКИ и ОДН на фоне ВГП у выживших пациентов $SpO_2/ЧДД$ составил 3,7, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 4,6. У умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ — 3,2, в группе ОДН на фоне ВГП — 3,3, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 4,6. Также, несмотря на исход заболевания, в группе ОДН на фоне острых отравлений индекс был одинаковым, также, как и сатурация при дыхании атмосферным воздухом.



Примечание:

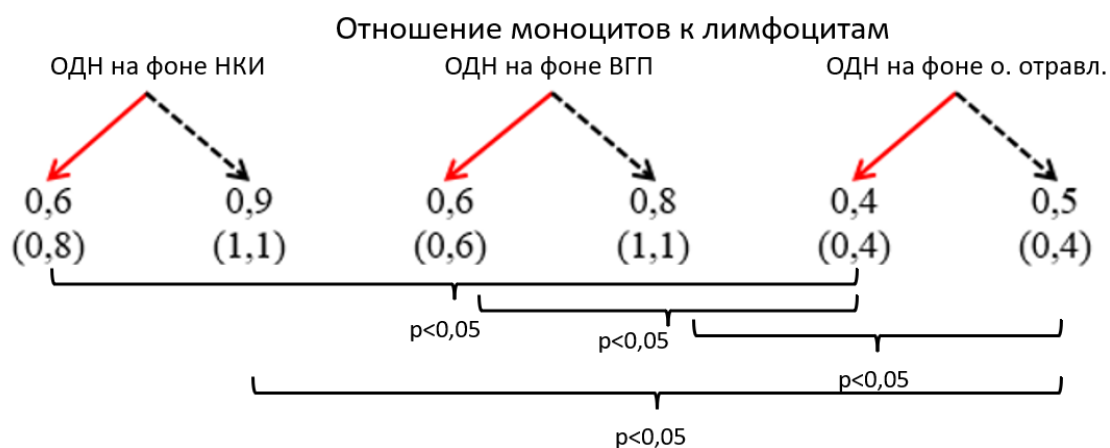
→ - выжившие пациенты

----> - умершие пациенты

Рисунок 6.10 — Отличие значений $SpO_2/ЧДД$ между группами исследования

Пограничное значение отношения моноцитов к лимфоцитам (Рисунок 6.11) составляет 0,9. В нашем исследовании выявлена статистически значимая разница у выживших и умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ и группе ОДН на фоне ВГП ($p < 0,05$). В группе ОДН на фоне острых отравлений — без разницы, вне зависимости от исхода заболевания.

У выживших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ и группе ОДН на фоне ВГП — 12,1, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 18,5. У умерших пациентов в группе ОДН на фоне НКИ — 9,9; в группе ОДН на фоне ВГП — 10,8, в группе ОДН на фоне острых отравлений — 20,2 ($p < 0,05$).



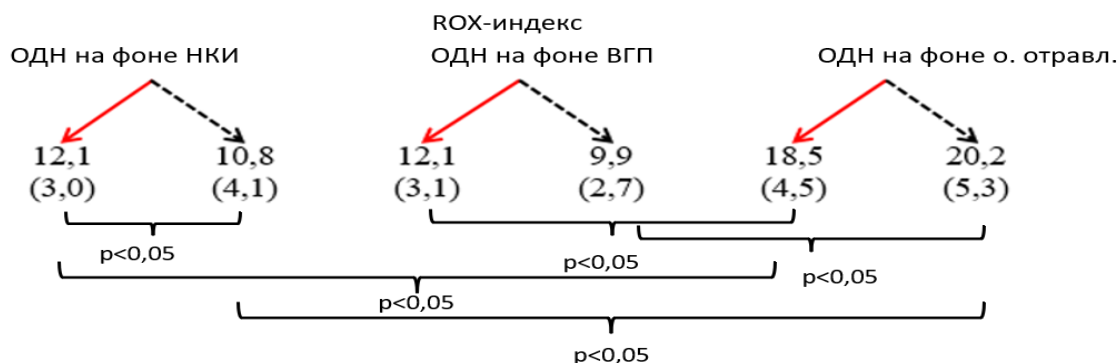
Примечание:

—→ - выжившие пациенты

----→ - умершие пациенты

Рисунок 6.11 — Отличие значений отношения моноцитов к лимфоцитам между группами исследования

Высокий ROX-индекс в группе ОДН на фоне острых отравлений также, как и ЧДД, уровень сатурации указывает на вторичный характер развития дыхательной недостаточности (Рисунок 6.12).



Примечание:

—→ - выжившие пациенты

----→ - умершие пациенты

Рисунок 6.12 – Отличие значений ROX-индекса при дыхании воздухом между группами исследования

Пограничное значение ROX-индекса составляет 5,5. При подсчете индекса, у пациентов всех групп показатель был высокий, несмотря на исход заболевания. Однако, имеются статистически значимые отличия между группой ОДН на фоне НКИ, группой ОДН на фоне ВГП и группой ОДН на фоне острых отравлений.

ROX-индекс самый высокий в группе ОДН на фоне острых отравлений, несмотря на различный исход заболевания. Однако же, использовать моноиндекс для возможности прогнозирования необходимости интубации трахеи нецелесообразно. На наш взгляд, в данный индекс необходимо включить и уровень сознания, т.к. показания к интубации довольно широки и не ограничиваются только лишь гемодинамическими данными. Остальные индексы (отношение тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам), не дали значимых отличий и не могут по отдельности использоваться для быстрой диагностики тяжести заболевания и его прогноза.

С помощью полученных в исследовании данных, методом бинарной логистической регрессии, нами изучались причинно-следственные связи, и устанавливалась роль прогностических факторов риска на исходы ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска и антириска на развитие летального исхода, как осложнения ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений; во-вторых, используя уравнение бинарной логистической регрессии создать математическую модель для индивидуального прогноза летального исхода заболевания у конкретного пациента с целью оптимизации и повышения эффективности неотложной помощи и проведения интенсивной терапии.

На первом этапе (формирование базы данных клинических признаков больных и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения) были изучены истории болезней пациентов $n=147$ (с ОДН на фоне НКИ), $n=96$ (с ОДН на фоне ВГП), $n=127$ (с ОДН на фоне острых отравлений), поступивших на стационарное лечение в городское отделение интенсивной терапии для взрослых, Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка, с целью проведения одномерного анализа 27 независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом.

Для реализации модели были выбраны пациенты, имеющие более 1 балла по шкале SOFA ($n=370$) и указывающие на наличие органной недостаточности, а также, для решения данной задачи были использованы два наиболее чувствительных показателя: отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ROX- индекс.

На втором этапе (непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной) мы получили коэффициенты регрессии, используя процедуру «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций – 50). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке. Во всех процедурах бинарного

логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05. Все коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модели статистически значимы: χ^2 Wald =6,2; df=1; $p=0,013$ для пациентов с ОДН на фоне НКИ; χ^2 Wald =6,3; df=1; $p=0,012$ для пациентов с ОДН на фоне ВГП и χ^2 Wald =8,8; df=1; $p=0,003$ для пациентов с ОДН на фоне острых отравлений. Анализируя полученные модели, мы можем отметить, что для развития неблагоприятного исхода ОДН на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений, наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска: отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ROX-индекс, так как их отношение шансов имеют максимальные значения 3,2 и 1,3 (для пациентов группы ОДН на фоне НКИ), 1,55 и 1,33 (для пациентов группы ОДН на фоне ВГП) и 2,7 и 10,6 (для пациентов группы ОДН на фоне острых отравлений), соответственно.

Таким образом, в окончательном виде уравнения бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

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

- уравнение бинарной регрессии для пациентов группы
ОДН на фоне НКИ

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

- уравнение бинарной регрессии для пациентов группы
ОДН на фоне ВГП

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

- уравнение бинарной регрессии для пациентов
группы ОДН на фоне острых отравлений

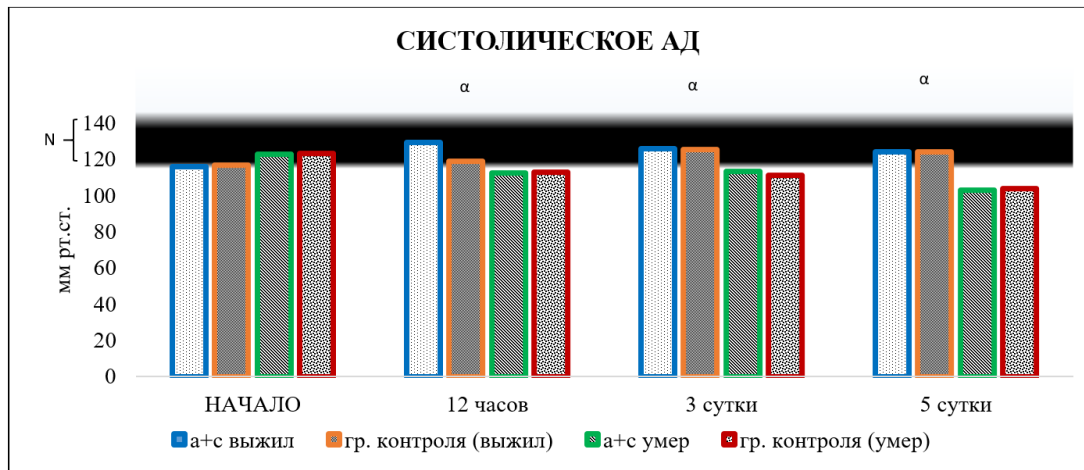
Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математических моделей (диагностические характеристики) (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 –Дискриминирующая способность математических моделей

Диагноз	Пациенты с ОДН на фоне НКИ, верифицированной	Пациенты с ОДН на фоне ВГП	Пациенты с ОДН на фоне острых отравлений
Чувствительность	62,5%	69,2%	79,4%
Специфичность	68,0%	70,8%	80,0%
Эффективность	65,3%	70,0%	79,7%
Прогностическая ценность положительного результата	75,8%	65,9%	97,5%
Прогностическая ценность отрицательного результата	53,1%	73,9%.	28,6%

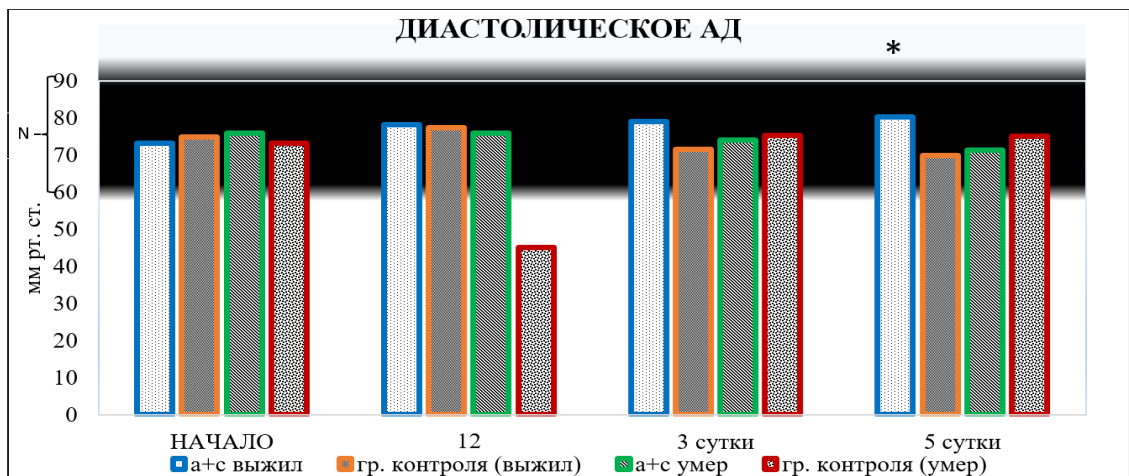
Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эти модели можно использовать как диагностический тест. Таким образом, полученные нами бинарные логистические регрессии, являются клинически адекватными и работоспособными математическими моделями для индивидуального прогноза развития неблагоприятных исходов у пациентов с ОДН на фоне НКИ, ВГП, а также пациентов с острыми отравлениями. 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) $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$, 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 6.13), статистически значимые отличия имеются между выжившими и умершими пациентами группы а+с через 12 часов, 3-е и 5 суток после начала модифицированной терапии ($p < 0,05$). Данный показатель в группе а+с 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 (Рис. 6.14). Т.е. данный параметр указывает на то, что несмотря на использование модифицированной схемы ИТ, влияние на правые отделы сердца не происходит.



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

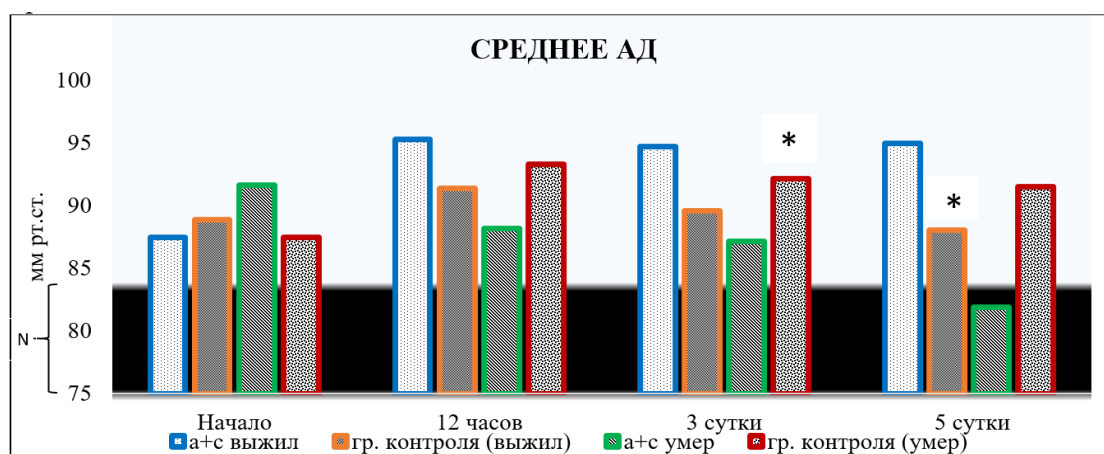
Рисунок 6.13 – Динамика изменений показателя систолического АД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания



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

Рисунок 6.14 – Динамика изменений показателя диастолического АД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания

В группе a+c у выживших пациентов имеется динамика нарастания среднего АД (Рисунок 6.15) с 1 часа до 1 суток модифицированной ИТ, что в условиях неизменного, указывает на нарастание ЧСС, приводящего к временному увеличению скорости доставки кислорода.

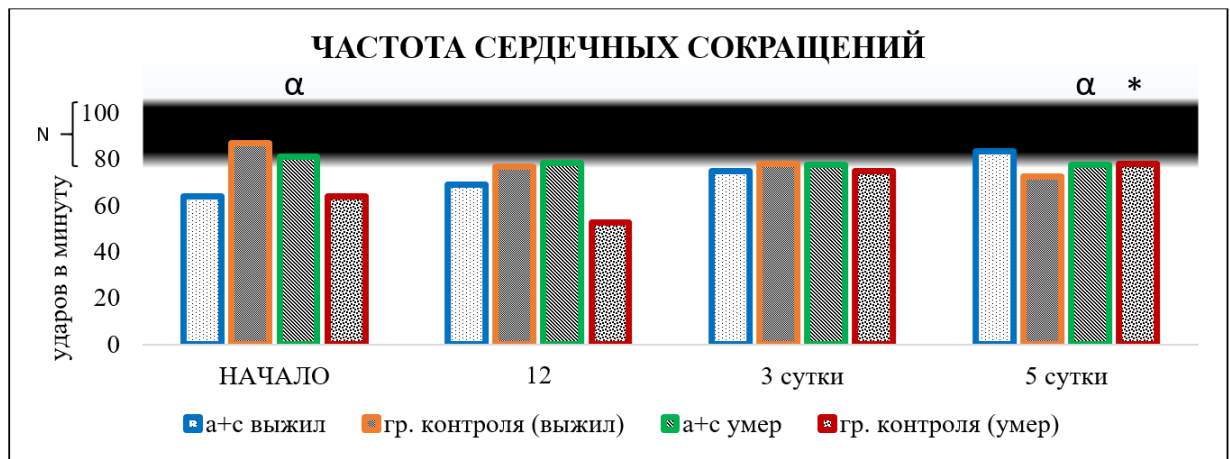


* - означает статистически значимые отличия между группой а+с и группой контроль ($p < 0,05$); ^б - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Рисунок 6.15 – Динамика изменений показателя среднего АД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания

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.

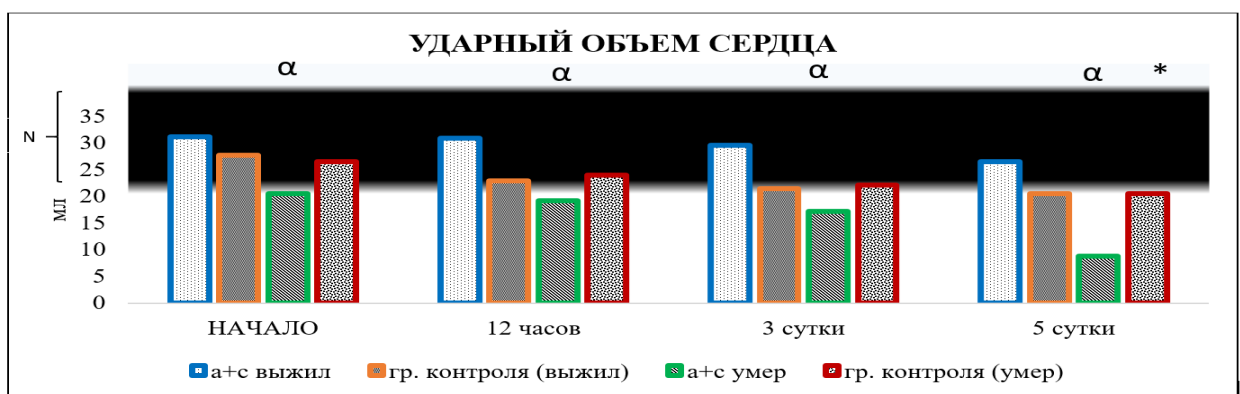
В группе а+с происходит плавное нарастание показателя ЧСС (Рис. 6.16) у переведенных пациентов, в отличие от группы контроля, которое может расцениваться как нивелирование брадикининового шторма (ЧСС к 5-м суткам ИТ снижается, указывая на снижение синдрома эндо- либо экзогенной интоксикации). У умерших 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.



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

Рисунок 6.16 – Динамика изменений показателя ЧСС у выживших и пациентов в зависимости от этиологии заболевания

Ударный объем сердца вычислялся с помощью формулы СТАРРА (Рисунок 6.17), и показал во всех группах низкие значения. Однако, у выживших пациентов группы a+c показатель УО был самый высокий, самый низкий уровень отмечен у умерших пациентов в группе a+c ($p < 0,05$).



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

Рисунок 6.17 – Динамика изменений показателя ЧСС у выживших и пациентов в зависимости от этиологии заболевания

Согласно Рисунка 6.18, во всех исследуемых группах значение минутного объема крови было ниже нормы, однако, у выживших пациентов

группы а+с 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.



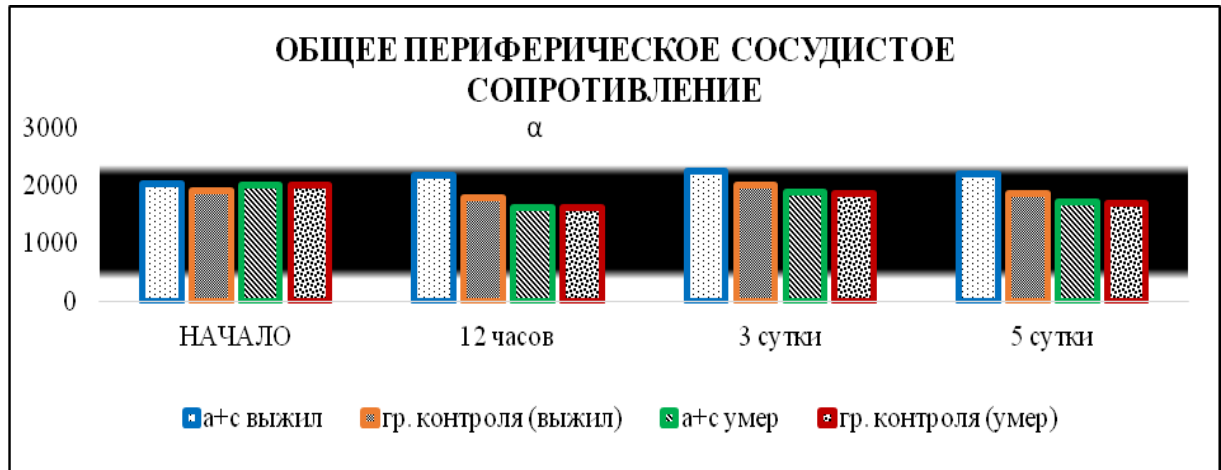
* - означает статистически значимые отличия между группой а+с и группой контроль ($p < 0,05$)
 б - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Рисунок 6.18 – Динамика изменений показателя минутного объема крови (л/минуту) у выживших и пациентов в зависимости от этиологии заболевания

Показатель общего периферического сосудистого сопротивления максимальный (Рисунок 6.19) в группе а+с 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.

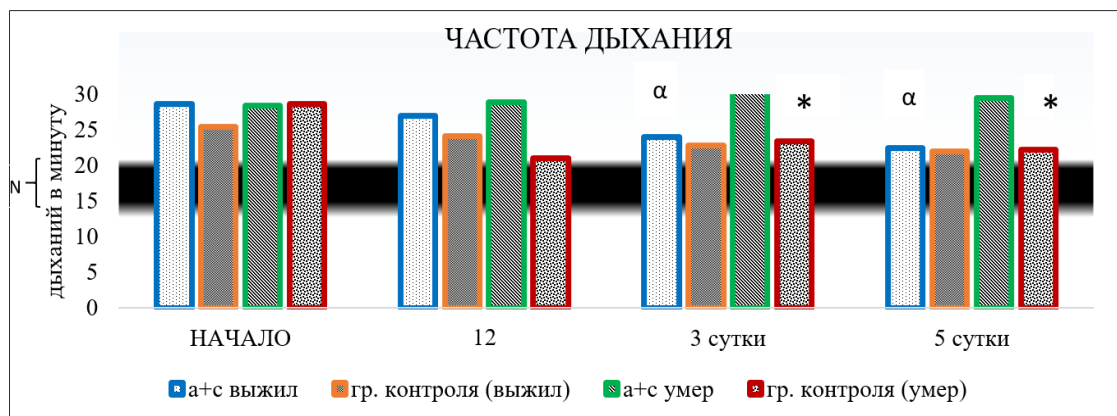
В группе а+с у выживших пациентов имеется четкая положительная динамика, характеризующаяся снижением ЧДД к 5-м суткам использования модифицированной ИТ (Рисунок 6.20). Так, при первоначальном наблюдении, ЧДД у выживших пациентов в группе а+с составила 28,6 (4,7). Так, к 5-м суткам снизилось до значений 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 декомпенсацию.



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

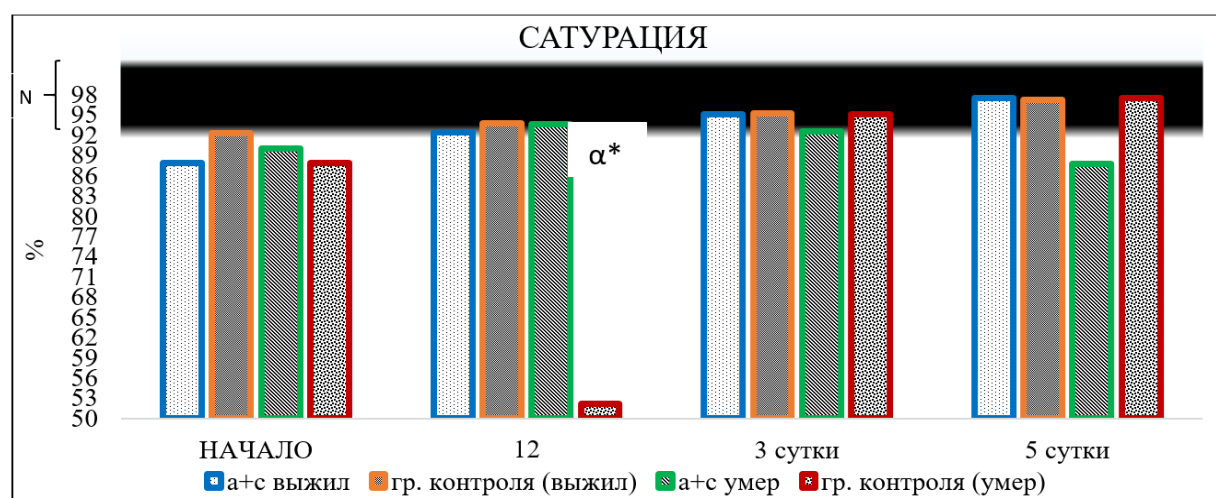
Рисунок 6.19 – Динамика изменений показателя общего периферического сопротивления сосудов у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания



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

Рисунок 6.20 – Динамика изменений показателя ЧДД у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания

Несмотря на отрицательных исход заболевания, у умерших пациентов группы а+с значение сатурации высокое (Рисунок 6.21), 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.

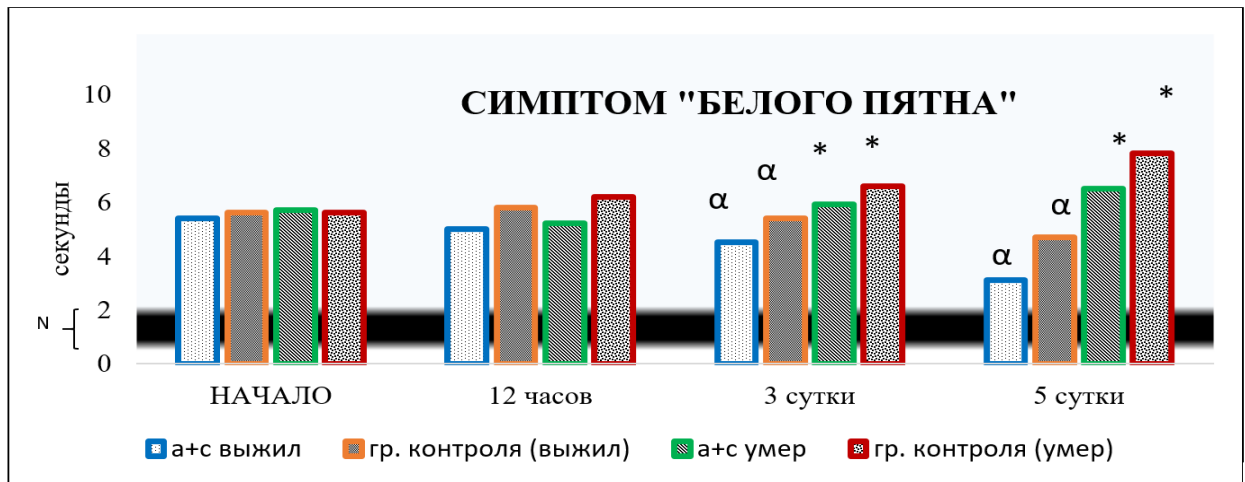


* - означает статистически значимые отличия между группой а+с и группой контроль ($p < 0,05$)
 б - означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Рисунок 6.21 – Динамика изменений показателя сатурации у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания

Согласно Рисунка 6.22., статистически значимые отличия времени «капиллярного наполнения» 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 а+с 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.



* - 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

Рисунок 6.22 – Динамика изменений показателя капиллярного наполнения у выживших и умерших пациентов в зависимости от этиологии заболевания

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, статистически значимых 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 вентиляция/перфузия. 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 6.2.,6.3.) 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 статистически значимо снижают летальность у пациентов с тяжелым течением НКИ

Таблица 6.2 – 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 6.3 – 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

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 ($p \leq 0,05$) 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 (Таблица 6.4.).

Таблица 6.4 – 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	$\leq 70,0$

В таблице указаны пограничные параметры показателей, которые разделяют пациентов на 3 кластера, и могут использоваться при первичной сортировке пациентов с острой дыхательной недостаточностью при НКИ (Таблица 6.5.).

Таблица 6.5 – 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

Согласно Таблицы 6.5. – в 1 кластере выживших пациентов было на 23,4% больше, чем умерших. По параметрам состояние данных пациентов можно оценивать, как средней степени тяжести. 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 ЧДД $\leq 23,2$ в минуту, 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 лечение НКИ». Во 2 кластер вошли пациенты с ЧДД 24-27 в минуту, 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 ЧДД $\geq 28,3$ в минуту, ЧСС $\geq 107,8$ уд. в минуту и сатурацией на воздухе $\leq 70,0\%$). Состояние оценено 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 (Приложение № 2). 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 $\leq 85,7$, Сатурация $\geq 84,9$, Лимфоциты $\leq 10,9$, нейтрофилы/лимфоцитам $\leq 12,0$, Сатурация/ЧДД $\geq 3,7$, ROX-индекс $\geq 12,1$, Моноциты/лимфоцитам $\leq 0,66$ ЛИИ $\leq 7,6$, 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 $\leq 85,5$, Сатурация $\geq 86,1$, Лимфоциты $\leq 0,8$, нейтрофилы/лимфоцитам $\leq 15,3$, Сатурация/ЧДД $\geq 3,7$, ROX-индекс $\geq 12,1$, Моноциты/лимфоцитам $\leq 0,6$, 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 $\leq 92,6$, Сатурация $\leq 79,3$, Лимфоциты $\geq 9,0$,

нейтрофилы/лимфоцитам $\geq 18,7$, Сатурация/ЧДД $\leq 3,3$, ROX-индекс $\leq 10,8$, Моноциты/лимфоцитам $\geq 0,9$ 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, более 4-х из нижеперечисленных показателей соответствуют данным критериям (ЧДД $\geq 25,6$, ЧСС $\leq 89,1$, Сатурация $\leq 80,5$, Лимфоциты $\geq 9,3$, нейтрофилы/лимфоцитам $\geq 17,2$, Сатурация/ЧДД $\leq 3,2$, ROX-индекс $\leq 9,9$, Моноциты/лимфоцитам $\geq 0,8$, с-м «белого пятна» ≥ 5 секунд), тогда данный процесс можно расценивать как стадию дистресса вследствие ОАС, 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 (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)).

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 адъювантной 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.

3. 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перекисное окисление и стресс [Текст] / В. А. Барабой, И. И. Брехман, В. Г. Голотин, Ю. Б. Кудряшов ; отв. ред. В. И. Чумаков. – Санкт-Петербург, 1992. – 260 с.
2. Szabo, Sandor. COVID-19: new disease and chaos with panic, associated with stress [Text] / Sandor Szabo // License. – 2020. DOI:10.25040/ntsh2020.01.14
3. Гомеостаз [Текст] / П. Д. Горизонтов [и др.] ; под ред. П. Д. Горизонтова. – 2-е изд., перераб., доп. – Москва : Медицина, 1981. – 576 с.
4. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans [Text] / Sharon E. Fox [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, N 7. – P. 681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
5. Ennis, Madeleine. Histamine receptors and COVID-19 [Text] / Madeleine Ennis, Katerina Tiligada // Inflammation Research. – 2021. – Vol. 70. – P. 67–75. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01422-1>
6. Drugs against SARS-CoV-2: What do we know about their mode of action? [Text] / C. Valle [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2020. – Vol. 30, N 6. – P. 1-10.
7. Музуров, К. В. Оценка эффективности субстратов энергетического обмена в лечении отравлений веществами нейродепримирующего действия (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04, 14.03.04 : защищена 19 сентбря 2016 г. / Музуров Константин Вячеславович ; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2016. – 26 с.

8. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series [Text] / X. W. Xu [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368. – m606. doi:10.1136/bmj.m606.
9. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Text] / C. Huang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. An update on SARS-COV-2/COVID-19 with particular reference on its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies—a review [Text] / K. Dhama [et al.] // *Travel. Med. Infect. Dis* – 2020. – Vol. 37. – P. 101755. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101755
11. Pulmonary Hypertension in COVID-19 Pneumoniae: It Is Not Always as It Seems [Text] / Maria Cristina Pasqualetto [et al.] // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 7, N 12. – P. 002160.
12. COVID-19: Specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: The current state of knowledge [Text] / J. Baj [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – N 9 P. – P. 1753.
13. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study [Text] / Rong-Hui Du [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55. – P. 2000524. doi: 10.1183/13993003.50524-2020
14. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [Text] / Giacomo Grasselli [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, N 16. – P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
15. Gupta, Shruti. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US [Text] / Shruti Gupta, Salim S. Hayek, Wei Wang // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180, N 11. – P. 1436–1446. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596

16. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [Text] / D. Wang [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, N 11. – P. 1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
17. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy [Text] / G. Grasselli [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, N 16. – P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394
18. Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome [Text] / L. Gattinoni [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – N 10. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
19. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China [Text] / J. Xie [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. doi: 10.1007/s00134-020-05979-7
20. Ottestad, William. COVID-19 with silent hypoxemia [Text] / William Ottestad, Mari Seim, Jens Otto Mæhlen // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2020. – Vol. 140, N 7. doi: 10.4045/tidsskr.20.0299
21. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [Text] / F. A. Klok [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
22. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy [Text] / S. K. Kritas [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2020. – Vol. 34, N 7. – P. 9–14. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas
23. Rogosnitzky, Moshe. Delivering Benefits at Speed Through Real-World Repurposing of Off-Patent Drugs: The COVID-19 Pandemic as a Case in Point [Text] / Moshe Rogosnitzky, Esther Berkowitz, Alejandro R. Jadad // *JMIR Public Health Surveill.* – 2020. – Vol. 6, N 2. – e19199. doi: 10.2196/19199

24. Tobin, M. J. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians [Text] / M. J. Tobin, F. Laghi, A. Jubran // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202. – P. 356–360.
25. Mo, X. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge [Text] / X. Mo, W. Jian, Z. Su // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, N 6. – P. 2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020
26. Manning, H. L. Pathophysiology of dyspnea [Text] / H. L. Manning, R. M. Schwartzstein // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1547–1553.
27. Lang, M. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT [Text] / M. Lang, A. Som, D. P. Mendoza // *Lancet. Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20. – P. 1365–1366.
28. Influenza outbreaks in Ontario hospitals, 2012–2016 [Text] / M. Murti [et al.] // *Can. Commun. Dis. Rep.* – 2018. – Vol. 44, N 9. – P. 201–205.
29. Ackermann, M. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 [Text] / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 120–128.
30. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Text] / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1417–1418.
31. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection [Text] / M. C. Copin [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – P. 1124–1126.
32. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity [Text] / Marcin F Osuchowski [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9, N 6. – P. 622–642. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6
33. Genga, K. R. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit [Text] / K. R. Genga, J. A. Russell // *J. Innate Immun.* – 2017. – N 9. – P. 441–455.

34. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy [Text] / A. Perner [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1958–1969.
35. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Text] / C. Huang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
36. The unleashing of the immune system in COVID-19 and sepsis: the calm before the storm? [Text] / S. Bellinva [et al.] // *Inflammation Research.* – 2020. – Vol. 69. – P. 757–763.
37. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [Text] / M. Singer [et al.] // *Journal of American Medical Association.* – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
38. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses [Text] / H. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1517–1520.
39. Systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: all roads lead to platelets [Text] / M. Scherlinger [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2018. – Vol. 17. – P. 625–635.
40. Lowenstein, C. J. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease [Text] / C. J. Lowenstein, S. D. Solomon // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142. – P. 1609–1611.
41. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis [Text] / M. Panigada [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1738–1742.
42. Lymphocyte-C-reactive Protein Ratio as Promising New Marker for Predicting Surgical and Oncological Outcomes in Colorectal Cancer [Text] / Y. Okugawa [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2020. – Vol. 272, Issue 2. – P. 342–351. doi: 10.1097/SLA.0000000000003239.

43. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients [Text] / V. Ojha [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 30. – P. 6129–6138.

44. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units [Text] / J. L. Vincent [et al.] // *Journal of American Medical Association.* – 2009. – Vol. 302. – P. 2323–2329.

45. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Text] / W. Alhazzani [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2020. – Vol. 46. – P. 854–887.

46. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome [Text] / Frank L van de Veerdonk [et al.] // *eLife.* – 2020. – N 9. – e57555. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.57555>

47. Ferrara, J. L. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 [Text] / J. L. Ferrara, S. Abhyankar, D. G. Gilliland // *Transplant. Proc.* – 1993. – Vol. 25. – P. 1216–1217.

48. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients [Text] / K. J. Huang [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 185–194.

49. Yuen, K. Y. Human infection by avian influenza A H5N1 [Text] / K. Y. Yuen, S. S. Wong // *Hong Kong Med. J.* – 2005. – N 11. – P. 189–199.

50. Wang, H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome [Text] / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 26. – P. 711–715.

51. Into the Eye of the Cytokine Storm [Text] / Jennifer R. Tisoncik [et al.] // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2012. – Vol. 76, N 1. – P. 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11

52. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [Text] / M. M. Levy [et al.] *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250–1256.

53. Kollef, M. H. S. The acute respiratory distress syndrome [Text] / M. H. S. Kollef, D. P. Schuster // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 27–37. doi:10.1056/NEJM199501053320106
54. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome [Text] / R. B. Goodman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 602–611. doi:10.1164/ajrccm.154.3.8810593.
56. Intravascular activation of complement and acute lung injury. Dependency on neutrophils and toxic oxygen metabolites [Text] / G. O. Till [et al.] // J. Clin. Invest. – 1982. – Vol. 69. – P. 1126–1135. doi:10.1172/JCI110548.
57. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg⁹ bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration [Text] / Chhinder P. Sodhi [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2018. – Vol. 314, N 1. – L17–L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016
58. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling [Text] / M. Pacurar [et al.] // Int. J. Inflam. – 2014. – N 689360. doi.org/10.1155/2014/689360
59. Effects of captopril, spironolactone, and simvastatin on the cardiovascular system of non-diseased Wistar rats [Text] / F. Simko [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 190. – P. 128–130.
60. New and old roles of the peripheral and brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): Focus on cardiovascular and neurological diseases [Text] / A. Mascolo [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 227. – P. 734–742.
61. Effects of Melatonin on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in l-NAME-Induced Hypertension [Text] / F. Simko [et al.] // Molecules. – 2018. – Vol. 23. – P. 265.
62. Hrenak, Jaroslav. Renin–Angiotensin System: An Important Player in the Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome [Text] / Jaroslav

Hrenak, Fedor Simko [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 8038. doi:10.3390/ijms2121803.

63. Lymphocyte - C - reactive protein ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer [Text] / Y. Okugawa [et al.] // Ann Surg. – 2019. – DOI10.1097/SLA.0000000000003239

64. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease [Text] / M. Paz Ocaranza [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17. – P. 116–129.

65. Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor [Text] / J. G. Menke [et al.] // J Biol Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 21583–21586.

66. Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor [Text] / A. E. McEachern [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 7724–7728.

67. Release of cytokines from isolated lung strips by bradykinin [Text] / I. Paegelow [et al.] // Inflamm. Res. – 1995. – Vol. 44. – P. 306–311.

68. Roche, J. A. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications [Text] / J. A. Roche, R. Roche // FASEB J. – 2020. – Vol. 34. – P. 7265–7269.

69. Pheochromocytoma [Text] / J. W. Lenders [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 665–675.

70. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19 [Text] / Sriram Gubbi [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8, N 12. – P. 978–986.

71. Konig, M. F. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using alpha-1 adrenergic receptor antagonists [Text] / M. F. Konig, M. Powell, V. Staedtke // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130. – P. 3345–3347.

72. Williamson, E. J. Open SAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients [Text] / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran // Nature. – 2020. – Vol. 584. – P. 430–436.

73. Vogelstein, J. T. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists for preventing acute respiratory distress syndrome and death from cytokine storm syndrome [Text] / J. T. Vogelstein, M. Powell, A. Koenecke // ArXiv. – 2020. doi.org/arXiv:2004.10117v5

74. Petrak, O. Blood pressure profile, catecholamine phenotype, and target organ damage in pheochromocytoma/paraganglioma [Text] / O. Petrak, J. Rosa, R. Holaj // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 104. – P. 5170–5180.

75. Majtan, B. Long-term effect of adrenalectomy on cardiovascular remodeling in patients with pheochromocytoma [Text] / B. Majtan, T. Zelinka, J. Rosa // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102. – P. 1208–1217.

76. Geroula, A. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion [Text] / A. Geroula, T. Deutschbein, K. Langton // Eur. J. Endocrinol. – 2019. – Vol. 181. – P. 409–420.

77. Zelinka, T. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension [Text] / T. Zelinka, O. Petrak, B. Strauch // Neuroimmunomodulation. – 2007. – Vol. 14. – P. 57–64.

78. Pheochromocytoma presenting with severe hyperglycemia and metabolic acidosis following intra-articular glucocorticoid administration: a case report [Text] / M. Tomoyasu [et al.] // J. Med. Case Reports. – 2019. – Vol. 13. – P. 3.

79. Richardson, S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area [Text] / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P. 2052–2059.

80. Pan, Luo. Epinephrine use in COVID-19: friend or foe? [Text] / Luo Pan, Dong Liu, Juan Li. // Eur. J. Hosp. Pharm. – 2021. – Vol. 28, N 1. – e1. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002295

81. Poll van der, T. Epinephrine exerts anticoagulant effects during human endotoxemia [Text] / T. van der Poll, M. Levi, M. Dentener // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 185. – P. 1143–1148.
82. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [Text] / Z. He [et al.] // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8, N 4. – P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
83. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Text] / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
84. Belhadjer, Z. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic [Text] / Z. Belhadjer, M. Meot, F. Bajolle // Circulation. – 2020. – Vol. 142, N 5. – P. 429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
85. Feldstein, L. R. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents [Text] / L. R. Feldstein, E. B. Rose, S. M. Horwitz // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, N 4. – P. 334–346.
86. Dufort, E. M. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state [Text] / E. M. Dufort, E. H. Koumans, E. J. Chow // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 347–358.
87. Chen, G. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 [Text] / G. Chen, D. Wu, W. J. Guo // Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130. – P. 2620–2629.
88. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [Text] / F. Zhou, T. Yu, R. Du // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062.
89. Oberbeck, R. Catecholamines: physiological immunomodulators during health and illness [Text] / R. Oberbeck // Curr. Med. Chem. – 2006. – Vol. 13. – P. 1979–1989.

90. Tan, L. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study [Text] / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2020. – N 5. – P. 33.
91. Petrak, O. Blood pressure profile, catecholamine phenotype, and target organ damage in pheochromocytoma/paraganglioma [Text] / O. Petrak, J. Rosa, R. Holaj // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 104. – P. 5170–5180.
92. Catecholamine-induced cardiomyopathy in pheochromocytoma: how to manage a rare complication in a rare disease? [Text] / J. R. U. Santos [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2019. – Vol. 51. – P. 458–469.
93. Left ventricular hypertrophy and hypertension [Text] / M. Yildiz [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 63. – P. 10–21.
94. Staedtke, V. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome [Text] / V. Staedtke, R. Y. Bai, K. Kim // *Nature.* – 2018. – Vol. 564. – P. 273–277.
95. Seiffert, K. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells [Text] / K. Seiffert, J. Hosoi, H. Torii // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 6128–6135.
96. Expression of alpha-AR subtypes in T lymphocytes and role of the alpha-ARs in mediating modulation of T cell function [Text] / J. Y. Bao [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2007. – Vol. 14. – P. 344–353.
97. Interaction between ATP and catecholamines in stimulation of platelet aggregation [Text] / A. V. Birk [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – H619–H625.
98. Olbrich, C. Epinephrine potentiates calcium mobilization and activation of protein kinases in platelets stimulated by ADP through a mechanism unrelated to phospholipase C [Text] / C. Olbrich, M. Aepfelbacher, W. Siess // *Cell Signal.* – 1989. – N 1. – P. 483–492.
99. Pacak, K. Pheochromocytoma [Text] / K. Pacak, H. R. Keiser, G. Eisenhofer // *Endocrinology* / editors : L. J. DeGroot, J. L. Jamenson. – 5th ed. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006. – P. 2501–2534.

100. Kawaguchi, N. T. Rare tendency of catching cold in Parkinson's disease [Text] / N. Kawaguchi, T. Yamada, T. Hattori // *Park Relat. Disord.* – 1998. – N 4. – P. 207–209.
101. Conostas, C. The effects of adrenaline, noradrenaline, and isoprenaline on parkinsonian tremor [Text] / C. Conostas // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1962. – Vol. 25. – P. 116–121.
102. Kneeland, Y. Respiratory diseases [Text] / Y. Kneeland // *Internal Medicine in World War II* / edit. E. C. Faust. – N.Y. : Medical Department United States Army, 1963.
103. Barcroft, H. Action of adrenaline and noradrenaline on the tremor in Parkinson's disease [Text] / H. Barcroft, E. Peterson, R. S. Schwab // *Neurology.* – 1952. – N 2 – P. 154–160.
104. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19 [Text] / K. D. Chhiba [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – P. 307–314.
105. Glucocorticoids produced during exercise may be necessary for optimal virus-induced IL-2 and cell proliferation whereas both catecholamines and glucocorticoids may be required for adequate immune defense to viral infection [Text] / M. L. Kohut [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2005. – Vol. 19. – P. 423–435.
106. Cohen, J. I. Epstein-Barr virus infections, including infectious mononucleosis [Text] / J. L. Cohen // *Harrison's principles of internal medicine*, 20e / edit. : J. L. Jameson [et al.]. – New York : McGraw-Hill Education, 2018.
107. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19 [Text] / P. Conti [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2020. – Vol. 34, N 5. – P. 1629–1632. doi: 10.23812/20-2EDIT
108. Tiligada, E. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century [Text] / E. Tiligada, M. Ennis // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177. – P. 469–489.

109. Neutrophils and neutrophil - lymphocyte ratio: inflammatory markers associated with intimal - media thickness of atherosclerosis [Text] / L.-B. Meng [et al.] // *Thromb. Res.* – 2018. – Vol. 170. – P. 45–52. 10.1016/j.thromres.2018.08.002
110. The effect of famotidine on SARS-COV-2 proteases and virus replication [Electronic resource] / M. Loffredo [et al.] // bioRxiv preprint server for biology. – 2020. – URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.203059v1>. DOI : [org/10.1101/2020.07.15.203059](https://doi.org/10.1101/2020.07.15.203059)
111. Remdesivir but not famotidine inhibits SARS-CoV-2 replication in human pluripotent stem cell-derived intestinal organoids [Electronic resource] / J. Krüger [et al.] // bioRxivpreprint preprint server for biology. – 2020. – URL : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.144816v1>tps. – DOI: [org/10.1101/2020.06.10.144816](https://doi.org/10.1101/2020.06.10.144816).
112. Histamine and delirium: Current opinion [Text] / P. L. Chazot [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2019. – N 10. – P. 299.
113. Leslie, D. L. The importance of delirium: economic and societal costs. MPH [Text] / D. L. Leslie, S. K. Inouye, // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59, Suppl. 2. – S241–S243. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03671.x
114. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II [Text] / Z. Zhang [et al.] // *PLoSOne.* –2014. – N 9. – e95204.
115. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill [Text] / J. R. Zivin [et al.] *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37. – P. 689–698.
116. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients [Text] / J. Liu [et al.] // *J. Infect. Public Health.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1224–1228.

117. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19 [Text] / L. Di Filippo [et al.] // *Endocrine*. – 2020. – N 12. – P. 1–4.

118. Crespi, Bernard. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19 [Text] / Bernard Crespi, Joe Alcock // *Evol. Med. Public Health*. – 2021. – Vol. 9, N 1. – P. 149–156. doi: 10.1093/emph/eoaa046

119. Risk factors associated with long-term hospitalization in patients with COVID-19: a single-centered, retrospective study [Text] / Y. Wu [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – N 7. – P. 315.

120. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients [Text] / J. Liu [et al.] // *J. Infect. Public Health*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1224–1228.

121. Kelly, A. Hypocalcemia in the critically ill patient [Text] / A. Kelly, M. A. Levine // *J. Intensive Care Med*. – 2013. – Vol. 28. – P. 166–177.

122. Egi, M. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness [Text] / M. Egi, I. Kim, A. Nichol // *Crit. Care Med*. – 2011 – Vol. 39. – P. 314–321.

123. Systolic $[Ca^{2+}]_i$ regulates diastolic levels in rat ventricular myocytes [Text] / Rajiv Sankaranarayanan [et al.] // *J. Physiol*. – 2017. – Vol. 595, N 16 – P. 5545–5555. doi: 10.1113/JP274366

124. Millet, J. K. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells [Text] / J. K. Millet, G. R. Whittaker // *Virology*. – 2018. – Vol. 517. – P. 3–8.

125. Ca^{2+} ions promote fusion of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus with host cells and increase infectivity [Text] / M. R. Straus [et al.] // *J. Virol*. – 2020. – Vol. 94. – e00426–20

126. The SARS-CoV fusion peptide forms an extended bipartite fusion platform that perturbs membrane order in a calcium-dependent manner [Text] / A L. Lai [et al.] // *J. Molec. Biol*. – 2017. – Vol. 429. – P. 3875–3892.

127. Кавцевич, Н. Н. Лейкоцитарные индексы и активность организаторов ядрышка лимфоцитов крови щенков серых тюленей [Текст] / Н. Н. Кавцевич, Т. В. Минзюк // Вестник южного научного центра РАН. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 76–83.

128. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase (CaMKK) signaling [Text] / Richard D. Collage [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, N 11. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf436

129. Kesecioğlu, J. Mechanical Ventilation in Ards [Text] / J. Kesecioğlu // Oxygen Transport to Tissue. – New York : Plenum Press, 1996. – Vol. 388. – P. 533-538.

130. Vieillard-Baron, A. Acute cor pulmonale in ARDS [Text] / A. Vieillard-Baron, Laura C. Price, M. A. Matthay // Intensive Care Medicine – 2013 – Vol. 39, N 10. DOI: 10.1007/s00134-013-3045-2.

131. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study [Text] / Yishay Szekely [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 142, N 4. – P. 342–353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.

132. Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension [Text] / Y. Li [et al.] // Chest. – 2020. – Vol. 157, N 2. – P. 376–383.

133. Boswell-Smith, V. Phosphodiesterase inhibitors [Text] / V. Boswell-Smith, D. Spina, Clive P Page // Br. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 147, Suppl. 1. – S252-257. doi: 10.1038/sj.bjp.0706495.

134. Ignarro, L. Nitric oxide is not just blowing in the wind [Text] / L. Ignarro // British Journal of Pharmacology. – 2018. – Vol. 176, N 2. – P. 131-134 DOI:10.1111/bph.14540

135. Stuehr, Dennis J. Nitric oxide synthase enzymology in the 20 years after the Nobel Prize [Text] / Dennis J Stuehr, Mohammad Mahfuzul Haque //

Br. J. Pharmacol. – 2019. – Vol. 176, N 2. – P. 177–188. doi: 10.1111/bph.14533.

136. Gattinoni, L. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? [Text] / L. Gattinoni, D. Chiumello, S. Rossi // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24. – P. 154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.

137. Mitchell, Jane A. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system: Prostacyclin and COX in the cardiovascular system [Text] / Jane A Mitchell, Nicholas S Kirkby // British Journal of Pharmacology. – 2019. – Vol. 176, N 8. – P. 1038-1050. DOI:10.1111/bph.14167

138. Beavo, J. A. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors [Text] / J. A. Beavo // Trends Pharmacol. Sci. – 1990. – Vol. 11, N 4. – P. 150–155. doi: 10.1016/0165-6147(90)90066-H.

139. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [Text] / Nazzareno Galiè [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, N 20. – P. 2148–2157. doi: 10.1056/NEJMoa050010.

140. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future [Text] / Bruno Levy [et al.] // Critical. Care – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 52. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1967-3>

141. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system [Text] / I. J. Elenkov [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52. – P. 595–638

142. Into the Eye of the Cytokine Storm [Text] / Jennifer R. Tisoncik [et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2012. – Vol. 76, N 1. – P. 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11

143. Interaction of arginine vasopressin and angiotensin II on Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells [Text] / C. Caramelo [et al.] // Kidney Int. – 1990. – Vol. 38. – P. 47–54.

144. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors [Text] / E. A. Carswell [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1975. – Vol. 72. – P. 3666–3670.
145. Bennett, V. A. Effects of Fluids on the Macro- and Microcirculations [Text] / V. A. Bennett, A. Vidouris, M. Cecconi // Critical Care. – 2018. – Vol. 22. – P. 74.
146. Spink, J. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B [Text] / J. Spink, J. Cohen, T. J. Evans // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 29541–29547.
147. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме [Текст] / перевод с англ. В. И. Кандрора и А. А. Рогова ; ред. и вступ. статья проф. М. Г. Дурмишьяна. - Москва : Медгиз, 1960. - 254 с.
148. Effect of silibinin on oxidative damage of blood constituents [Text] / P. Filipe [et al.] // C. R. Seances Soc. Biol. Fil. – 1997. – Vol. 191, N 5-6. – P. 821–835.
149. Mandell, Lionel. Community-acquired pneumonia: An overview [Text] / Lionel Mandell // Postgraduate medicine. – 2015. – Vol. 127. – P. 607–615. DOI:10.1080/00325481.2015.1074030.
150. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS [Text] / Grieco, Domenico Luca [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2021. – Vol. 47. – P. 1–16.
151. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [Text] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 41, N 2. – P. 145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
152. Pre-hospital critical care management of severe hypoxemia in victims of Covid-19: a case series [Text] / Maehlen, Jens Otto [et al.] //

Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2021. – Vol. DOI: 29. 10.1186/s13049-021-00831-3.

153. Gibson, P. G. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS [Text] / P. G. Gibson, L. Qin, S. H. Puah // Med. J. Aust. – 2020. – Vol. 213. – P. 54–56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.

154. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies [Text] / P. Conti [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2020. – Vol. 34, N 2. – P. 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E.

155. The importance of lung hyperperfusion patterns in COVID-19-related AVDS : Letter to the Editor [Text] / Vincent Jounieaux [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2021. – Vol. 48, N 10. – P. 3022-3023.

156. Tufan, Zeliha Koçak. COVID-19 and Sepsis [Text] / Zeliha Koçak Tufan, Bircan Kayaaslan, Mervyn Mer // Turk. J. Med. Sci. – 2021. – Vol. 51, N 7. – P. 3301–3311.

157. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Text] / T. Guo [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – N 5. – P. 751–753.

158. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study [Text] / S. S. Hayek [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 371. – m3513.

159. Hypercalcemia as a Biomarker of Poor Prognosis in Frail Elderly Patients with COVID-19 [Text] / D. Pamart [et al.] // J. Nutr. Health Aging. – 2021. – Vol. 25, N 10. – P. 1140–1144.

160. Prognostic Value of Ionized Calcium Levels in Neonatal Sepsis. Annals of Nutrition and Metabolism Clinical Study: Research Article [Text] / Y. Liu [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2020. – Vol. 76. – P. 193–200.

161. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [Text] / N. Tang [et al.] // *J. Thrombosis Haemostasis: JTH.* – 2020. – N 4. – P. 844–847.

162. Swenson, Kai Erik. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury [Text] / Kai Erik Swenson, Erik Richard Swenson // *Crit. Care Clin.* – 2021. – Vol. 37, N 4. – P. 749–776.

163. Batah, Sabrina Setembre. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians [Text] / Sabrina Setembre Batah, Alexandre Todorovic Fabro // *Respir. Med.* – 2021. – Vol. 176. – Abstr. 106239.

164. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction [Text] / A. Colantuoni [et al.] // *Front. Physiol.* – 2020. – N 11. – P. 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747

165. Monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with 28-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective study [Text] / Lijuan Yang [et al.] // *Journal of Intensive Care.* – 2021. – N 9. – P. 49.

166. Mellhammar, L. NEWS2 is Superior to qSOFA in detecting sepsis with organ dysfunction in the emergency department [Text] / L. Mellhammar, A. Linder, J. Tverring // *J. Clin. Med.* – 2019. – N 8 – P. 1128. doi: 10.3390/jcm8081128.

167. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department [Text] / Alice Gianstefani [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 16, N 7. – P. 1959–1965. doi: 10.1007/s11739-021-02675-2.

168. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index [Text] / O. Rosa [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 35. – P. 200–205. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.

169. Role of SpO₂/FiO₂ Ratio and ROX Index in Predicting Early Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19. A Pragmatic, Retrospective,

Multi-Center Study [Text] / Ana Alberdi-Iglesias [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, N 8. – P. 1036.

170. Validity of ROX index in prediction of risk of intubation in patients with COVID-19 pneumonia [Text] / L. A. Suliman [et al.] // Adv. Respir. Med. – 2021. – Vol. 89. – P. 1–7. doi: 10.5603/ARM.a2020.0176.

171. Roca, O. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy [Text] / O. Roca, B. Caralt, J. Messika // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 199. – P. 1368–1376.

172. Tobin, M. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians [Text] / M. Tobin, F. Laghi, A. Jubran // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 202. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP.

173. The ROX index has greater predictive validity than NEWS2 for deterioration in Covid-19 [Text] / Emma Prower [et al.] // EC linical Medicine. – 2021. – Vol. 35. – Abstr.: 100828. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100828

174. NIH/NHLBI PETAL Network Collaborators Nonlinear Imputation of Pao₂/Fio₂ from Spo₂/Fio₂ among Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [Text] / S. M. Brown [et al.] // Chest. – 2016. – Vol. 150. – P. 307–313. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.003.

175. Association of Prehospital Oxygen Saturation to Inspired Oxygen Ratio with 1-, 2-, and 7-Day Mortality [Text] / F. Martín-Rodríguez [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2021. – N 4. – e215700. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5700.

176. Frat, J. P. Acute respiratory failure:non intubation assist methods for the acutely deteriorating patient [Text] / J. P. Frat, D. Marie, A. W. Thille // Curr. Opin. Crit. Care. – 2019. – Vol. 25. – P. 591–596. doi: 10.1097/MCC.0000000000000670

177. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [Text] / C. W.

Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 762.
doi: 10.1001/jama.2016.0288

178. Assessment of the SpO₂/FiO₂ ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department [Text] / P. Catoire [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2021. – Vol. 44, P. 116–120. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.092.

179. Continuously available ratio of SpO₂/FiO₂ serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19 [Text] / X. Li [et al.] // Respir. Res. – 2020. – Vol. 21. – P. 194. doi: 10.1186/s12931-020-01455-4.

180. The ARMII Study Group COVID-IRS: A novel predictive score for risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19 [Text] / J. A. García-Gordillo [et al.] // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16. – e0248357. doi: 10.1371/journal.pone.0248357

181. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases [Text] / Armen Yuri Gasparyan [et al.] // Ann. Lab. Med. – 2019. – Vol. 39, N 4. – P. 345–357. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345

182. Tobin, M. J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians [Text] / M. J. Tobin, F. Laghi, A. Jubran // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 202. – P. 356–360. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АМФ - аденозинмонофосфат

АТ - ангиотензин

ВГП - внегоспитальная пневмония

ГК - глюкокортикоиды

ГТФ - гуанозинмонофосфат

ДО – дыхательный объем

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИЛ - интерлейкин

ИТ - интенсивная терапия

ККС - калликреин-кининовая система

ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации

ММС - макрофагально-моноцитарная система

МОК - минутный объем крови

НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких

НИР - научно-исследовательская работа

НКИ - новая коронавирусная инфекция

ОАС - общий адаптационный синдром

ОДН - острая дыхательная недостаточность

ОИТ - отделение интенсивной терапии

ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром взрослых

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СНС - симпатическая нервная система

СПОН - синдром полиорганной недостаточности

СрАД - среднее артериальное давление

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УО - ударный объем

ФДЭ-5 - фосфодиэстераза 5 типа

ЦОГ - циклооксигеназа 2 типа

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси

NF-кв - ядерный фактор

NEWS 2 – (National Early Warning Score) – шкала оценки тяжести состояния пациентов

NO - оксид азота

NOS - синтаза оксида азота

PaO_2 - парциальное давление кислорода в крови

qSOFA - Sequential Organ Failure Assessment [Quick] – шкала для динамической оценки органной недостаточности

ROX-индекс – (отношение парциальное давление кислорода в крови к фракции кислорода во вдыхаемой смеси к частоте дыхания в минуту) - предиктор риска интубации пациентов

SOFA - (Sepsis-related Organ Failure Assessment) - шкала сепсисассоциированного органного повреждения

SpO_2 - сатурация

Приложение №1. 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, O₂, 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		- O₂/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	ВГП	НКИ	ВГП		
			ЧДД $\geq$ 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 ЛПП $\leq$ 17,6 С-м «белого пятна» $<$ 5 секунд	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	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 ЛПП $\geq$ 23,6 С-м «белого пятна» $\geq$ 5 секунд	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» $\geq$ 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			