

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ "РОССИЙСКАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

*Корякин Альберт Геннадьевич*

**ВЫБОР МЕТОДА НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Власенко Алексей Викторович

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. РОЛЬ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ РАЗВИТИИ И РАЗРЕШЕНИИ ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>13</b>
1.1 Введение.....	13
1.2 Ключевые механизмы развития гипоксемической острой дыхательной недостаточности.....	14
1.2.1 Роль самоповреждения легких пациентом в патогенезе гипоксемической ОДН.....	16
1.3 Современные методы неинвазивной респираторной поддержки.....	18
1.3.1 Неинвазивная вентиляция легких.....	19
1.3.2 Высокоточная оксигенотерапия.....	25
1.4 Клиническая эффективность масочной НИВЛ и ВПО на разных этапах лечения гипоксемической ОДН.....	28
1.4.1 Роль индексированных методов оценки эффективности масочной НИВЛ и ВПО.....	29
1.4.2 Применение масочной НИВЛ и ВПО при развитии гипоксемической ОДН.....	33
1.4.3 Применение масочной НИВЛ и ВПО в раннем постэкстубационном периоде.....	36
1.4.4 Применение ВПО у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ.....	40
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>45</b>
2.1 Дизайн исследования.....	45
2.2 Общая характеристика клинических наблюдений.....	48
2.3 Характеристика проводимой респираторной поддержки в исследовании.....	56
2.4 Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	61
2.5 Статистическая обработка материала.....	62
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>64</b>
3.1 Клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания при развитии ОДН.....	64
3.1.1 Изменения показателей оксигенирующей и вентиляционной функции легких условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания на этапах исследования.....	64
3.1.2 Продолжительность проведения респираторной поддержки в условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания.....	67
3.1.3 Частота интубаций трахеи в условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания.....	70
3.1.4 Факторы риска интубации трахеи.....	72
3.1.5 Частота развития нозокомиальной пневмонии в условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания.....	74

3.1.6 Продолжительность лечения в отделении реанимации в условиях масочной НИВЛ ВПО, и их сочетания.....	76
3.2 Клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания в раннем периоде после экстубации.....	77
3.2.1 Изменения показателей оксигенирующей и вентиляционной функции легких условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания на этапах исследования.....	77
3.2.2 Продолжительность проведения респираторной поддержки в условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания.....	80
3.2.3 Частота повторных интубаций трахеи в условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания.....	83
3.2.4 Продолжительность лечения в отделении реанимации в условиях масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания.....	85
3.3 Клиническая эффективность высокопоточной оксигенотерапии у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ.....	86
3.3.1 Изменения показателей оксигенирующей и вентиляционной функции легких в основной и контрольной подгруппах на этапах исследования.....	86
3.3.2 Продолжительность сеансов спонтанного дыхания и отлучения от респиратора в основной и контрольной подгруппах.....	88
3.3.3 Частота развития или рецидива нозокомиальной пневмонии в основной и контрольной подгруппах.....	90
3.3.4 Влияние вентилятор-ассоциированной пневмонии на эффективность отлучения от респиратора в основной и контрольной подгруппах.....	92
3.3.5 Продолжительность лечения и летальность в основной и контрольной подгруппах....	93
3.3.6 Факторы, влияющие на внутригоспитальную летальность.....	94
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>97</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>113</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>122</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>124</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>126</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Гипоксемическая острая дыхательная недостаточность (ОДН) остается одной из наиболее сложных и прикладных проблем современной медицины, реаниматологии и интенсивной терапии. Она характеризуется развитием артериальной гипоксемии со снижением парциального напряжения кислорода в артериальной крови ( $P_aO_2$ ) менее 65 мм рт. ст. и насыщения кислородом артериальной крови ( $SpO_2$ ) менее 90%, патогномичных клинических симптомов, таких как диспноэ, чувство нехватки воздуха, цианоз и т. д., приводящих к нарушению аэробного метаболизма во всех органах [14]. В основе патогенеза гипоксемической ОДН лежат несоответствие вентиляции и перфузии в легких с увеличением объема шунтирования крови или нарушением проницаемости аэрогематического барьера [3]. Тяжесть гипоксемии выражается степенью нарушения оксигенирующей функции легких, которая, как правило, представлена соотношением парциального напряжения кислорода в артериальной крови ( $P_aO_2$ ) к фракции вдыхаемого кислорода в газовой смеси ( $FiO_2$ ) в виде индекса оксигенации ( $P_aO_2/FiO_2$  или ИО) и классифицируется на легкую ( $P_aO_2/FiO_2$  201-300 мм рт. ст.), среднетяжелую ( $P_aO_2/FiO_2$  101-200 мм рт. ст.) и тяжелую ( $P_aO_2/FiO_2 \leq 100$  мм рт. ст.). Наиболее тяжелым фенотипом гипоксемической ОДН является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), характеризующийся острым, диффузным, воспалительным повреждением структур легких и аэрогематического барьера, развивающимся при наличии предрасполагающих самых разных факторов риска – пневмонии, внелегочной инфекции, ожоговой болезни, травмы, аспирации, шока [34]. Многообразие этиологических причин развития гипоксемической ОДН, сложные механизмы ее патогенеза, различные особенности течения у пациентов, пострадавших и раненых с различными заболеваниями, повреждениями и травмами часто затрудняют своевременную и дифференциальную диагностику этого грозного синдрома и задерживают начало лечения. Это приводит к большим отрицательным эффектам гипоксемической гипоксии на все органы и системы, проявляющимся в повреждении и гибели клеток вследствие анаэробного гликолиза, и, как следствие, ишемическом повреждении головного мозга, миокарда, почек и т. д. Этим обусловлены большие материальные затраты на лечение и сохраняющаяся высокая летальность.

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что частота случаев гипоксемической ОДН в последние годы в мире растет. Например, в США за 15 лет этот показатель увеличился на 197% и в 2017 году составлял порядка 1275 случаев на 100000 населения [112]. В странах Европы частота ОДН составляла приблизительно 77,6-88,6 на 100 000 населения в год, частота ОРДС – 12,6-28 на 100 000 населения в год с общей летальностью порядка 40% [120]. Последние данные свидетельствуют, что клиническую картину гипоксемической ОДН можно наблюдать фактически

у каждого второго пациента, по тем или иным причинам поступившего в отделение реанимации (ОР) [170]. В РФ тяжелая ОДН отмечается у 18-56% пациентов, находящихся на лечении в ОР [27]. Это диктует необходимость продолжения поиска новых, более эффективных, менее агрессивных и высокочувствительных технологий профилактики и лечения гипоксемической ОДН.

Одним из основных методов лечения гипоксемической ОДН является респираторная поддержка (РП), основная цель которой – временное полное или частичное протезирование функции внешнего дыхания. Традиционно для этого применялась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), суть которой в обеспечении газообмена в легких, соразмерного метаболическим потребностям организма в условиях полного освобождения пациента от работы дыхания [15]. В противоположность ей появилась неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), позволяющая протезировать функции легких с сохранением спонтанного дыхания пациента, используя положительное давление в дыхательных путях (ДП) посредством респиратора и лицевых масок и шлемов различного объема [1].

ИВЛ предоставляет широкие возможности мониторинга механики респираторной системы, прецизионной настройки параметров вентиляции, эффективного поддержания газообмена, однако часто вызывает или усугубляет повреждение легочной паренхимы, особенно при неомогенном поражении легких и неравномерном распределении в них газовой смеси [15]. Так возникла концепция ассоциированного с ИВЛ повреждения легких – вентилятор-индуцированное повреждение легких (VILI – “Ventilator-induced lung injury”), которая была подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями и с годами эволюционировала от ателекто-, волюмо-, баротравмы до гипотез о монотонности вентиляции, избыточной механической энергии и напряжении / перерастяжении легочной паренхимы (Stress / Strain). Поэтому сегодня ключевым требованием при протезировании ДП является соблюдение принципов безопасной реализации РП, суть которых состоит в управлении, ограничении и контроле прессометрических показателей в респираторной системе для минимизации риска развития VILI. Данной концепции наиболее отвечает именно НИВЛ, а также ее современная опция – высокопоточная оксигенотерапия (ВПО), суть которой в генерации высокой скорости потока регулируемой по составу воздушно-газовой смеси, соответствующего инспираторным потребностям пациента [1].

Неоспоримыми преимуществами НИВЛ и ВПО являются сохранение спонтанного дыхания и отсутствие инвазивного доступа к ДП пациента. Применение неинвазивной РП позволяет сохранить физиологические механизмы защиты верхних ДП, кашлевой рефлекс, активность мукоцилиарного клиренса, и напрямую уменьшить частоту различных осложнений, связанных с ИВЛ, таких как травматизм гортани, трахеи при эндотрахеальной интубации, VILI, вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), снижение сердечного выброса, полинейропатия

и делириозное расстройство сознания вследствие длительной медикаментозной седации, миорелаксации, дисфункция и атрофия дыхательной мускулатуры [1, 6, 7, 19, 24, 75, 91, 167]. Поэтому сегодня ей отводится ведущая роль как при развитии гипоксемической ОДН, так и при ее разрешении, когда требуется прекращение ИВЛ (так называемое «отлучение от респиратора»).

Многочисленные исследования клинической эффективности масочной НИВЛ продемонстрировали ее возможности при лечении обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и при развитии острой левожелудочковой недостаточности с отеком легких [1]. Совершенствование в течение многих лет технических возможностей вентиляторов, гарнитур и алгоритмов для проведения НИВЛ способствовало увеличению качества и приверженности пациентов данному методу РП, что значительно расширило спектр показаний для ее применения.

ВПО является более современным вариантом масочной НИВЛ, реализуемым посредством турбинного генератора потока или смесителя Вентури с обязательным использованием увлажнителя испарительного типа [147]. В течение последних 15 лет были хорошо изучены механизмы клинической эффективности ВПО, и сегодня она рассматривается как отдельный метод неинвазивной РП [55, 133, 140].

Несмотря на эффективность неинвазивной РП, проводимой посредством масочной НИВЛ или ВПО, в улучшении результатов лечения пациентов с гипоксемической ОДН по сравнению с низкопоточной оксигенотерапией (НПО), остается ряд нерешенных проблем. На сегодняшний день роль масочной НИВЛ при манифестации ОДН остается противоречивой, в то время как ВПО представляется более эффективной [8, 30, 33, 61, 75, 77]. В ряде клинических ситуаций это же касается пациентов с гипоксемической ОДН в раннем постэкстубационном периоде, для которых, помимо оценки риска повторной интубации, принципиально важно выбрать наиболее эффективный метод РП [176, 177]. Существующая неопределенность во многом обусловлена проблемой поздней интубации трахеи, которая, на фоне неэффективной масочной НИВЛ или ВПО,кратно увеличивает риск летального исхода вследствие длительного агрессивного воздействия их на поврежденную паренхиму легких высокоактивным нейрореспираторным драйвом и избыточным инспираторным давлением, часто в сочетании с повреждением дыхательной мускулатуры вследствие избыточной работы дыхания [162, 166, 190]. Поэтому принципиально важен учет уже имеющихся и непрерывный поиск новых факторов, прогнозирующих неудачу неинвазивной РП. Не изученной проблемой является отлучение от респиратора трахеостомированных пациентов, для которых на сегодняшний день не разработано единого алгоритма прекращения ИВЛ и практически нет научных данных о возможностях неинвазивной РП у данного контингента пациентов.

## Степень разработанности темы исследования

Современные медицинские технологии обеспечивают высокую клиническую эффективность неинвазивной РП для лечения гипоксемической ОДН благодаря большому арсеналу гарнитур и дыхательных контуров, совершенствованию аппаратных алгоритмов и широкому выбору настроек параметров проведения НИВЛ. Внедрение неинвазивной вентиляции легких а, впоследствии, и ВПО, в клиническую практику способствовало накоплению научных данных, показавших преимущества и недостатки этих методов РП при лечении гипоксемической ОДН различного генеза.

Неинвазивная РП сегодня широко внедрена в протоколы лечения манифестации гипоксемической ОДН и профилактики или терапии дыхательных расстройств у пациентов в раннем постэкстубационном периоде, чему, в частности способствовала недавняя пандемия COVID-19, которая продемонстрировала ограниченность использования и отсутствие единых четких алгоритмов применения неинвазивной РП на разных этапах лечения гипоксемической ОДН [58, 96]. По зарубежным данным, до пандемии у пациентов с гипоксемией НИВЛ применялась у 10-22%, ВПО – у 5%, а НПО – у 22% пациентов с гипоксемической ОДН [38, 170]. В РФ применение НИВЛ в начале 2010-х гг. составляло всего 1% [21]. Пандемия способствовала росту интереса и более широкому внедрению неинвазивной РП в протоколы лечения гипоксемической ОДН по всему миру, изучению механизмов влияния методов РП на биомеханику дыхания и нейрореспираторный драйв.

Однако, сегодня применение масочной НИВЛ при манифестации и лечении постэкстубационной гипоксемической ОДН ограничено ввиду появления новых противоречивых данных относительно ее клинической эффективности [33, 69, 73, 95, 111, 115, 162]. Лечение ОДН в постэкстубационном периоде является особо сложной задачей, особенно у пациентов с высоким риском повторной интубации, частота которой может достигать до 20% [67, 83]. ВПО, на сегодняшний день, не уступает в эффективности масочной НИВЛ, как при манифестации, так и лечении постэкстубационной гипоксемической ОДН, а, по результатам единственного крупного исследования, даже превосходит ее [78, 171, 194].

Кроме того, масочная НИВЛ и ВПО имеют свои недостатки, которые могут ограничивать их применение при лечении гипоксемической ОДН. Для НИВЛ это низкая толерантность и субъективный дискомфорт пациента, риск образования пролежней в местах прилегания маски, необходимость прерывать сеансы РП, конструктивные недостатки интерфейсов, неизбежные утечки, которые могут провоцировать развитие десинхроний, сложности с подбором и необходимость постоянной регулировки параметров вентиляции [1]. Недостатками ВПО являются ее ограниченные возможности по генерации положительного давления в ДП пациента,

невозможность мониторинга механики дыхания и четкого контроля  $\text{FiO}_2$ , так как часть подаваемого газа не попадает в ДП вследствие рассеивания в атмосферном воздухе [27]. Вышеперечисленные факты могут ограничивать клиническую эффективность применения неинвазивной РП при лечении гипоксемической ОДН.

Так как в настоящее время отсутствует альтернатива масочной НИВЛ, принципиальным является вопрос преодоления ее недостатков с целью увеличения диапазона терапевтического применения при развитии гипоксемической ОДН и ее лечения после экстубации. Для этого необходим поиск методов повышения эффективности НИВЛ. Это представляется возможным путем ее сочетанного применения с ВПО на разных этапах лечения ОДН. Это может потенцировать их клиническую эффективность, редуцировать недостатки и расширить спектр показаний к проведению неинвазивной РП. Кроме того, отдельно необходимо выделить задачу персонализации респираторной терапии в зависимости от ведущей причины развития ОДН, о чем на сегодняшний день научные данные практически отсутствуют.

Актуальной является проблема адекватного согревания и увлажнения вдыхаемого газа, практически не используемого при масочной НИВЛ, но эффективно реализуемого в условиях ВПО. В различных исследованиях последних лет было продемонстрировано, что отсутствие активного увлажнения и согревания газовой смеси, вдыхаемой пациентом, снижает функциональные возможности местной противомикробной защиты. Поэтому принципиальным является оптимизация неинвазивной РП для сокращения частоты развития нозокомиальных трахеобронхитов и пневмоний [189].

Особую актуальность имеет вопрос определения критериев неэффективности неинвазивной РП и показаний для своевременной интубации. Несмотря на большое количество различных показателей, позволяющих прогнозировать возможную неудачу как в условиях масочной НИВЛ, так и ВПО, проблема поздней интубации на сегодняшний день по-прежнему актуальна [91, 166]. Для сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО такие критерии неэффективности в настоящее время отсутствуют.

Немаловажной является оптимизация прекращения ИВЛ у пациентов-канюленосителей, как отдельный этап лечения гипоксемической ОДН. В современной литературе данный вопрос практически не изучен. Этот контингент пациентов, которым ввиду тяжести ОДН требовалась длительная ИВЛ и была выполнена трахеостомия, является наиболее тяжелым как с точки зрения возможных рисков развития различных осложнений на поздних этапах лечения, так и предполагаемых трудностей при отлучении от респиратора [188]. Ввиду отсутствия четких алгоритмов отлучения данная проблема требует дальнейшего изучения.

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется ряд нерешенных проблем при применении неинвазивной РП, определивших цель и задачи данной работы.

## **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью на разных этапах лечения посредством оптимального выбора неинвазивной респираторной поддержки.

## **Задачи исследования**

1. Изучить клиническую эффективность неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии, а также их сочетанного применения при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности.
2. Определить предикторы интубации трахеи при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности.
3. Изучить клиническую эффективность неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии, а также их сочетанного применения в раннем постэкстубационном периоде.
4. Изучить клиническую эффективность высокопоточной оксигенотерапии у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения длительной искусственной вентиляции легких и выявить факторы, влияющие на внутригоспитальную летальность у данного контингента пациентов.
5. Научно обосновать, разработать и предложить эффективный и безопасный алгоритм применения неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии на разных этапах лечения пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью.

## **Научная новизна**

Выполнено сравнение клинической эффективности неинвазивной масочной вентиляции легких, высокопоточной оксигенотерапии, а также их сочетанного применения у пациентов при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности и в раннем постэкстубационном периоде.

Изучены эффекты повышенного внутрибрюшного давления и продолжительности неинвазивной респираторной поддержки на вероятность интубации трахеи у пациентов при манифестации гипоксемической острой дыхательной недостаточности.

Доказана клиническая эффективность сочетанного применения неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у пациентов с тяжелой сочетанной

травмой и абдоминальным сепсисом при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности.

Обоснована эффективность сочетанного применения неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у пациентов высокого риска повторной интубации с абдоминальным сепсисом с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью в раннем постэкстубационном периоде.

Впервые доказаны преимущества применения высокопоточной оксигенотерапии у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения искусственной вентиляции легких.

На основании результатов исследования был научно обоснован, разработан и предложен клинически эффективный алгоритм применения неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности и на этапе прекращения искусственной вентиляции легких.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Доказана целесообразность сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и абдоминальным сепсисом при манифестации гипоксемической ОДН, а также у пациентов высокого риска повторной интубации с абдоминальным сепсисом в раннем постэкстубационном периоде.

Доказана прогностическая значимость величины внутрибрюшного давления при прогнозировании эндотрахеальной интубации в условиях любого метода неинвазивной РП.

Доказана прогностическая значимость продолжительности РП в условиях сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО при прогнозировании эндотрахеальной интубации.

Доказаны значимые преимущества ВПО при отлучении от респиратора пациентов-канюленосителей перед традиционной низкопоточной оксигенотерапией, что позволяет предложить данный метод РП в качестве наиболее целесообразного на этапе прекращения искусственной вентиляции легких.

На основании выполненного исследования научно обоснованы и предложены алгоритмы сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО как при развитии гипоксемической ОДН, так и в раннем постэкстубационном периоде, что позволит улучшить результаты лечения данного контингента пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Сочетанное применение масочной НИВЛ и ВПО повышает клиническую эффективность неинвазивной РП у пациентов с тяжёлой сочетанной травмой и абдоминальным

сепсисом при развитии гипоксемической ОДН, в том числе у пациентов высокого риска повторной интубации в раннем постэкстубационном периоде.

2. Предикторами интубации трахеи при развитии гипоксемической ОДН являются продолжительность РП более 4,5 суток в условиях сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО, а также уровень внутрибрюшного давления более 18 см вод. ст. независимо от метода РП.

3. Применение ВПО является наиболее эффективным методом респираторной поддержки у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ.

4. Факторами, ассоциированными с повышением внутрибольничной летальности у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения искусственной вентиляции лёгких, являются возраст старше 53 лет, реинтубация до формирования трахеостомы и канюленосительство после перевода из ОР.

### **Апробация работы**

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XXIV и XXVI Всероссийской конференции с международным участием "Жизнеобеспечение при критических состояниях" (г. Москва, 2022, 2024 гг.), XIV и XV Конференции молодых ученых РМАНПО (г. Москва, 2023, 2024 гг.), VII Образовательном Форуме «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии (г. Москва, 2023 г.), VIII, IX и X Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, 2023, 2024, 2025 гг.), VI и VII Всероссийском конгрессе с международным участием "Актуальные вопросы медицины критических состояний" (г. Санкт-Петербург, 2023, 2024, 2025 гг.), XI Балтийском Форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии (г. Светлогорск, 2023 г.), Международном Форуме по респираторной поддержке (г. Красноярск, 2023, 2024 гг.), XXI, XXII Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, 2023, 2024 гг.), VI Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-запада (г. Санкт-Петербург, 2024 г.).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, входящих в библиографическую базу данных РИНЦ. Опубликовано 4 тезиса в сборниках материалов различных научно-практических конференций с международным участием. Получен 1 патент на изобретение RU № 2819519 С1 «Способ прекращения длительной искусственной вентиляции легких у пациентов-канюленосителей с высоким риском неэффективного отлучения от респиратора».

### **Объем и структура диссертации**

Настоящая работа изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка используемой литературы. Библиографический список содержит 196 источников, из них 28 отечественные. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 29 рисунками.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в разработке дизайна исследования, осуществлял проведение неинвазивной респираторной поддержки и готовил публикации результатов в научных журналах и сборниках тезисов. Автором выполнялись измерения, регистрация, первичная и статистическая обработка данных, написание диссертации, автореферата и подготовка практических рекомендаций. Курация и лечение всех пациентов, включенных в исследование, проводились автором совместно с сотрудниками отделения анестезиологии-реанимации № 32 ЦАР ГБУЗ ММНКИЦ им. С. П. Боткина ДЗМ.

# ГЛАВА 1. РОЛЬ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ РАЗВИТИИ И РАЗРЕШЕНИИ ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Введение

Гипоксемическая острая дыхательная недостаточность (или ОДН 1 типа) является одной из наиболее частых причин развития критических состояний [25]. Она характеризуется тяжелой гипоксемией ( $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.) в результате внутрилегочного шунтирования крови [13]. Причины ее развития разнообразны. У наиболее тяжелых пациентов, перенесших любое критическое состояние, не всегда удается точно установить ведущий механизм патогенеза. Гипоксемическая ОДН может быть ведущим синдромом основного заболевания (например, при пневмониях различной этиологии, тупой травмой груди с пневмотораксом или без него, остром инфаркте миокарда) или быть вторичной на фоне развившегося сепсиса, шока любой этиологии и полиорганной недостаточности (ПОН) [25]. Значительный вклад в развитие ОДН вносят и ятрогенные факторы, подробно описанные в последние годы. Среди них принято выделять гипергидратацию легких вследствие инфузионной терапии, вентилятор-ассоциированное (которое может реализоваться в условиях любого метода РП, в том числе и при некорректно настроенных параметрах) и посттрансфузионное повреждение легких [6].

Наиболее тяжелой формой гипоксемической ОДН является ОРДС, который характеризуется как острая форма диффузного повреждения легких в результате неспецифической реакции на разнообразные повреждающие факторы, приводящая к снижению аэрации легочной паренхимы [34]. Принято выделять прямые (такие как аспирация желудочным содержимым, утопление, ушиб легких) и непрямые (массивная кровопотеря, внелегочный сепсис, массивные гемотрансфузии) повреждающие факторы развития ОРДС, которые характеризуются различной морфологической и клинической картиной, и требуют принципиально разного подхода к лечению [5]. В настоящее время определение ОРДС претерпело несущественные изменения, однако неизменными остаются многофакторность причин развития и полиморфизм клинических и лабораторных проявлений, которые сегодня входят в понятие «суб-фенотипов» [89].

На сегодняшний день концепция лечения гипоксемической ОДН и, в том числе ОРДС, смещается в сторону более активного использования различных методов неинвазивной РП. Поэтому проблема ее рационального применения является крайне актуальной ввиду разнообразия этиологических, патогенетических факторов, полиморфизма клинических проявлений гипоксемической ОДН. По этим же причинам не менее важной задачей является персонализированное использование неинвазивной РП.

## 1.2 Ключевые механизмы развития гипоксемической острой дыхательной недостаточности

Принято выделять четыре основных механизма патогенеза, проводящих к развитию нарушений газообмена:

- альвеолярная гиповентиляция;
- несоответствие соотношения вентиляция-перфузия;
- увеличение внутрилегочного шунтирования крови;
- ухудшение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану [2, 13, 14].

Вентиляция – это непрерывный процесс замены альвеолярного газа свежим атмосферным или газовой смесью с высоким содержанием кислорода и низкой концентрацией углекислого газа. К альвеолярной гиповентиляции приводят обструктивный (причинами которого являются непосредственно обструкция верхних ДП, повышение сопротивления бронхиального дерева в условиях астмы и т. д.) или рестриктивный тип (причина которого – снижение эластичности легких, ведущее при развитии гипоксемической ОДН) нарушений вентиляции. Острая рестрикция формирует гиповентиляцию в большом объеме легочной паренхимы, приводя к значимому снижению функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ). Именно заместительная терапия ФОЕ является одной из приоритетных задач любого способа и метода РП.

Несоответствие вентиляционно-перфузионного соотношения является наиболее распространенным механизмом развития гипоксемической ОДН. В норме соотношение вентиляция/перфузия ( $V/Q$ ) составляет 0,8. Вентиляция и перфузия в разных участках легких различаются от верхушек к базальным отделам из-за изменений давления в плевральной полости и гравитации (т. н. зоны Уэста). Гравитация обуславливает неравномерность легочного кровотока при вертикальном расположении тела. На верхушках легких (зона 1) альвеолярное давление превышает давление в артериолах, поэтому в зоне 1 вентиляция преобладает над перфузией. В зонах 2 и 3 (средние и базальные отделы легких) кровоток интенсивнее, поэтому перфузия превалирует над вентиляцией [13, 14]. Помимо этого, в зависимости от положения тела в пространстве или при патологических изменениях паренхимы легких, существенное влияние на газообмен будут оказывать регионарные различия вентиляционно-перфузионного соотношения.

Несоответствие отношения вентиляции и перфузии развивается при любых патологиях системы внешнего дыхания, воздухоносных путей, легочной паренхимы, а также при нарушении кровообращения в малом круге [2, 13, 14, 25].  $V/Q$  будет увеличиваться до 1 и более при неизменной альвеолярной вентиляции и снижении перфузии, и снижаться менее 0,8 в условиях сохраненной перфузии и отсутствии вентиляции альвеол.

Локальное снижение перфузии и  $V/Q \geq 1$  возникает, как правило, при регионарной сосудистой обструкции, периваскулярном отеке и вазоконстрикции, или при выраженной эмфиземе [2, 13, 14]. Альвеолярный газ при этом приближается по составу к вдыхаемому воздуху. Возникает компенсаторная регионарная гипервентиляция, что приводит к росту минутной вентиляции для поддержания метаболических потребностей организма. При невозможности достигнуть необходимого объема вентиляции развиваются гипоксемия и гиперкапния.

Внутрилегочное шунтирование возникает, когда венозная кровь, проходя через малый круг кровообращения, не оксигенируется. Это происходит, когда альвеолы перфузируются, но не вентилируются, поэтому циркуляция легочного кровотока происходит в условиях недостаточного газообмена [2]. В норме шунт составляет до 2% сердечного выброса из-за оттока венозной крови по Тебезиевым и бронхиальным венам в большой круг кровообращения [93]. Любые патологические состояния, приводящие к несоответствию вентиляционно-перфузионного отношения, будут увеличивать шунтирование крови, при этом шунт будет тем больше, чем тяжелее исходная патология.

В условиях коллапса, отека или консолидации (т. е. уплотнения вследствие тотального заполнения экссудатом или трансудатом) альвеол  $V/Q$  на пораженных участках легочной паренхимы может снижаться до нуля. Парциальное давление кислорода и углекислого газа в альвеолах приближается к таковому в смешанной венозной крови. В результате газообмен полностью прекращается, развивается артериальная гипоксемия без гиперкапнии. Отсутствие гиперкапнии в условиях увеличенного внутрилегочного шунтирования крови объясняется влиянием парциальным напряжением углекислого газа на дыхательный центр, когда его незначительное увеличение приводит к увеличению минутной альвеолярной вентиляции в непораженных областях легких [2, 13, 14, 25].

Снижение  $V/Q$  приводит к увеличению альвеолярно-артериального градиента. Это, в свою очередь, запускает важнейший механизм компенсации, направленный на снижение перфузии в плохо вентилируемых отделах легких, и известный как периферическая легочная вазоконстрикция (рефлекс Эйлера-Лильестранда). Локальная вазоконстрикция приводит к перераспределению легочного кровотока к адекватно вентилируемым отделам легких, что, в итоге, нормализует  $V/Q$  [2, 13, 25].

Эффективность газообмена напрямую зависит от площади взаимодействия между альвеолами и легочным кровотоком. Время контакта эритроцита, проходящего через легочный капилляр, с альвеолярно-капиллярной мембраной, составляет всего 0,3 секунды, однако этого времени достаточно для выравнивания напряжения газов крови и их парциальных давлений в альвеолах. Это возможно благодаря диффузии, описанной первым законом Фика [2]. Исходя из этого, в условиях неизменной диффузионной способности легких, количество кислорода,

диффундирующего в кровь, будет соответствовать количеству поглощенного кислорода. Ухудшение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану по причине консолидации или отека альвеол приводит к уменьшению диффузионного пространства [13]. Необходимо отметить, что снижение диффузионной способности легких не влияет на качество газообмена при хорошей растворимости газа. Углекислый газ, по сравнению с кислородом, примерно в 20 раз лучше растворим в воде поэтому ухудшение диффузии, которое неизбежно приводит к гипоксемии, не всегда приводит к гиперкапнии. Еще один фактор, определяющий эффективность газообмена – неравномерность вентиляции, перфузии и диффузии, что лежит в основе смешивания оксигенированной крови в хорошо вентилируемых участках легких с кровью из других, поврежденных участков.

Как правило, при развитии ОДН имеет место сочетание нескольких описанных выше механизмов патогенеза с преобладанием изменений какого-либо одного. Респираторная поддержка напрямую может повлиять только на коррекцию альвеолярной гиповентиляции в определенном объеме, тогда как для устранения нарушений перфузии и диффузии газов, восстановления функциональных возможностей легочной паренхимы требуется большее количество времени. Поэтому, наряду с эффективной заместительной терапией ФОЕ, неинвазивная РП должна быть комфортна для пациента, так как ее проведение может занимать длительное время, прямо пропорциональное степени тяжести ОДН. Однако, неинвазивная РП может усугублять повреждение легочной паренхимы при гипервентиляции, когда большие дыхательные объемы (ДО) провоцируют дополнительное повреждение паренхимы легких, схожее по морфологическим признакам с VILI. Это явление получило название самоповреждения легких пациентом.

### **1.2.1 Роль самоповреждения легких пациентом в патогенезе гипоксемической ОДН**

Феномен самоповреждения легких пациентом (Patient self-inflicted lung injury – P-SILI) является фундаментальной проблемой при гипоксемической ОДН. Термин P-SILI был предложен L. Brochard с соавт. для описания повреждения легких, развивающегося при высокой активности нейрореспираторного драйва, суть которого в увеличении частоты и силы сокращений дыхательной мускулатуры при интенсивной выходной мощности импульсов с дыхательных центров, в условиях сохранного спонтанного дыхания при любом способе и методе проведения РП [48]. Увеличение активности нейрореспираторного драйва обусловлено целым рядом причин: ухудшение газообмена с развитием гипоксемии, нарушение биомеханики дыхания, метаболический ацидоз, лихорадка, агитация [168].

Механизм, лежащий в основе изменений активности нейрореспираторного драйва достаточно сложен. Увеличение объема шунтирования крови и рост концентрации биомаркеров системного воспаления, определяющих дополнительное повреждение легких при их

прохождении через малый круг кровообращения при гипоксемической ОДН, приводят к повышению активности центральных и периферических хеморецепторов, патологической афферентации блуждающих нервов, и дополнительной активации легочных механорецепторов [105, 121, 142]. Помимо этого, на активность нейрореспираторного драйва влияет высвобождение цитокинов в мозговом кровотоке (этот механизм не изучен). Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о разных путях развития P-SILI у различных пациентов на основании существенных отличий паттернов дыхания:

- активация блуждающих нервов приводит к быстрому поверхностному дыханию с ростом частоты дыхательных движений (ЧДД) и снижением ДО;
- активация легочных механорецепторов ведет к увеличению инспираторных усилий, в результате чего растут ДО и ЧДД [167, 168, 190, 191].

В основе механизма развития P-SILI лежит формирование порочного круга, при котором зависимые (поврежденные) зоны легочной паренхимы перерастягиваются в условиях высокоактивного нейрореспираторного драйва, усиливая при этом повреждение легких. Особенно это выражено при негомогенном повреждении легочной паренхимы. В его основе лежат следующие ключевые аспекты патогенеза:

- мощное инспираторное усилие пациента приводит к существенным колебаниям вертикального градиента транспульмонального давления;
- внутриплевральное давление становится более отрицательным;
- вдыхаемая воздушно-газовая смесь *маятникообразно* перемещается из хорошо аэрируемых участков легкого в поврежденные (в англоязычной литературе встречается термин «pendelluft»);
- трансмуральное давление легочных капилляров и транскапиллярная фильтрация жидкости увеличиваются, усиливая интерстициальный и альвеолярный отек;
- развивается миотравма, в первую очередь неоднородное повреждение диафрагмы, разрывы сарколемм и прогрессирующее воспаление дыхательной мускулатуры. Формируется слабость диафрагмы, которая будет иметь отдаленные клинические последствия [91, 190, 191, 192].

Как уже было указано, P-SILI развивается при сохранном спонтанном дыхании при любом способе и методе РП [48]. В условиях ИВЛ и ВВЛ одним из важнейших провоцирующих факторов самоповреждения легких являются асинхронии, феномен «суммации вдохов» - наложение друг на друга спонтанного и аппаратного вдохов, сопровождающееся двукратным увеличением ДО, а также центральные нарушения дыхания (такие как Грокко-Фургони, Куссмауля, апнейстическое и т. д.) [24, 48]. Диагностика и лечение данных явлений в условиях полного протезирования дыхательных путей является более простой задачей, чем в условиях

неинвазивной РП, в частности масочной НИВЛ. Учитывая, что НИВЛ не всегда эффективна при развитии гипоксемической ОДН, в настоящее время особое внимание уделяется изучению факторов самоповреждения легких при масочной вентиляции. Имеющиеся данные свидетельствуют о значимом росте ФОЕ в условиях масочной НИВЛ, однако, в то же время показано, что при этом существенно увеличивается объем как зависимых, так и независимых зон легких. Это может приводить к перерастяжению альвеол и запустить механизм развития P-SILI [35, 151].

Стоит так же отметить, что, несмотря на предложенное на сегодняшний день достаточное количество показателей биомеханики дыхания для выявления предикторов самоповреждения легких в условиях ИВЛ и ВВЛ ( $P_{0,1}$ ,  $P_{0cc}$ , потоковый индекс, пищеводное давление и др.), возможности мониторинга при проведении как масочной НИВЛ, так и ВПО, к сожалению, ограничены [166].

Профилактика, предотвращение и диагностика P-SILI связана с клинической эффективностью неинвазивной РП и потенциальной задержкой эндотрахеальной интубации, поэтому целесообразным представляется прогнозирование и выявление высокоактивного нейрореспираторного драйва среди пациентов с ОДН для решения вопроса об эскалации терапии в пользу ИВЛ.

### **1.3 Современные методы неинвазивной респираторной поддержки**

Неинвазивная РП сегодня является неотъемлемой частью современной концепции лечения гипоксемической ОДН. Она имеет неоспоримые преимущества перед ИВЛ, так как последняя ассоциирована с риском развития тяжелых легочных и внелегочных осложнений [15, 167].

Неинвазивная РП включает в себя различные устройства доставки обогащенной кислородом дыхательной смеси в легкие пациента. Традиционно для этого применялась НПО, реализуемая посредством носовых канюль и различных лицевых масок, при которой воздушно-газовая смесь обогащается кислородом в пределах 1-15 л/мин, а  $FiO_2$  в ДП может достигать 45% [1, 87, 165]. Согласно литературным данным, 25% и более пациентов в стационарах получают НПО по различным причинам, однако на сегодняшний день спектр ее применения крайне ограничен [165]. Более того, использование НПО может нанести вред пациенту с гипоксемической ОДН. Во-первых, подача дополнительного кислорода с низкой скоростью потока сама по себе не имеет терапевтической мишени при ОДН. Во-вторых, НПО может «маскировать» наличие дыхательной недостаточности, что в итоге приведет к поздней инициации РП, задержке эндотрахеальной интубации и увеличению риска летального исхода. Это подтверждается данными мета-анализа В. L. Ferreyro с соавт., которые показали более высокий

риск интубации трахеи и увеличение летальности при использовании НПО по сравнению с современными методами неинвазивной РП [75].

Современными методами неинвазивной РП являются НИВЛ, которая реализуется посредством различных респираторов (стационарных или специализированных) с встроенным алгоритмом или аппаратным режимом для неинвазивной вентиляции, с использованием различных гарнитур – мундштуков, назальных канюль низкого сопротивления, ороназальных или полнолицевых масок и шлемов; а также ВПО, суть которой в смешивании подаваемого кислорода и комнатного воздуха аппаратной турбиной или системой Вентури, при которой скорость потока газа регулируется в широких пределах, но не более 60-80 л/мин [1, 146, 153].

В настоящем обзоре будут освещены текущее состояние вопроса о современных методах неинвазивной РП, их возможностях, достоинствах, недостатках и ограничениях, а также потенциальные перспективы их применения в клинической практике.

### **1.3.1 Неинвазивная вентиляция легких**

Масочная НИВЛ, как респираторная технология, известна более 80 лет. В конце 1930-х А. Varach с соавт. была представлена «уравнивающая камера переменного давления», которая являлась модификацией боксового респиратора, однако в ней была реализована технология поддержания непрерывного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) [44]. Десятилетие спустя, Н. Motley с соавт., используя маски, применяемые в военной авиации и первый респиратор с положительным давлением, реализовали технологию вентиляции с перемежающимся положительным давлением, когда поток газа в дыхательные пути прекращался при достижении предустановленного уровня давления [141]. Эта технология легла в основу лечения различных форм ОДН, в первую очередь, при обострении ХОБЛ и бронхиальной астмы.

В конце 1950-х – начале 1960-х годов начали применять НИВЛ с использованием мундштука в комбинации с боксовыми респираторами (т. н. «железное легкое», аппарат ИВЛ с отрицательным давлением) у пациентов с нейромышечными заболеваниями и полиомиелитом. Как итог, в 1993 году были опубликованы результаты успешного применения длительной НИВЛ, как изолированно, так и в сочетании с другими респираторными технологиями, у 257 пациентов в течение 40 лет [42]. С середины 1980-х годов НИВЛ стала широко и успешно применяться при обострении ХОБЛ и декомпенсации хронической сердечной недостаточности, а уже в 1989 году были опубликованы первые результаты применения этого метода РП при лечении пациентов с гипоксемической ОДН [135]. На сегодняшний день масочная НИВЛ является рутинным методом респираторной поддержки при терапии ОДН различного генеза.

#### **1.3.1.1 Показания, противопоказания и возможные осложнения неинвазивной вентиляции легких**

Одним из важнейших факторов для успешного применения масочной НИВЛ является тщательный отбор пациентов. Для эффективного проведения НИВЛ необходима полная кооперация пациента с медперсоналом, отсутствие фациальной травмы или анатомических аномалий лицевого скелета, отсутствие признаков шока [15]. В контексте лечения гипоксемической ОДН применение НИВЛ ограничено жестким отбором пациентов ввиду высокого риска неудачи и задержки интубации [43, 178]. Согласно современным данным, проведение масочной НИВЛ при гипоксемической ОДН показано в следующих ситуациях:

- кардиогенный отек легких;
- развитие ОДН у иммунологически скомпрометированных пациентов;
- профилактика повторной интубации в раннем постэкстубационном периоде;
- послеоперационная дыхательная недостаточность [104, 116, 130, 145].

Исследования показали, что положительные эффекты масочной НИВЛ в течение первого часа ее применения имеют большую прогностическую значимость в отношении дальнейших результатов лечения, чем степень тяжести ОДН и пациента в целом [32, 33, 43, 144]. Поэтому так важен тщательный отбор пациентов с учетом факторов риска потенциальной неэффективности НИВЛ. Последние можно представить следующим образом:

- крайне тяжелое состояние пациента (APACHE II > 29, SAPS II > 34, наличие шока любой этиологии);
- ОРДС с  $P_aO_2/FiO_2 < 150$  мм рт. ст.;
- внебольничная пневмония как причина развития гипоксемической ОДН;
- нарушения психического статуса [32, 33, 154, 178].

Комплексная оценка пациента с гипоксемической ОДН, нуждающегося в проведении РП, включает в себя и скрининг по выявлению возможных противопоказаний к НИВЛ. На сегодняшний день противопоказания в НИВЛ представлены следующим образом:

- кардиопульмональный арест;
- низкий уровень сознания (менее 10 баллов по шкале ком Глазго);
- фациальная травма или перенесенные хирургические вмешательства на лице;
- наличие риска аспирации желудочного содержимого;
- неспособность пациента сотрудничать с медперсоналом;
- обструкция верхних дыхательных путей [7, 15].

Применение НИВЛ может быть сопряжено с различными осложнениями, которые являются следствием технологии и методологии этого метода РП. Потенциальные осложнения можно представить следующим образом:

- связанные с гарнитурой:

- 1) дискомфорт;
  - 2) сыпь, пролежни в местах прилегания маски;
  - 3) клаустрофобия (в полнолицевой маске / шлеме);
  - 4) высыхание слизистых верхних ДП;
  - 5) аэрофагия;
- связанные с применением положительного давления и высокой скоростью потока газа:
- 1) дискомфорт от нагнетания высокого давления;
  - 2) болезненность в слуховом проходе, придаточных пазухах;
  - 3) высыхание слизистых верхних ДП;
  - 4) раздражение слизистых глаз;
  - 5) аэрофагия;
  - 6) пневмоторакс;
- критические:
- 1) аспирация желудочным содержимым;
  - 2) обтурация ДП вязким бронхиальным секретом;
  - 3) гипоксемия;
  - 4) асинхронии;
  - 5) гипотензия [86, 91].

Критические осложнения являются потенциально жизнеугрожающими, поэтому комплексная оценка пациента для верификации возможных противопоказаний и осложнений при проведении НИВЛ, а также скрининг в течение всей процедуры являются неотъемлемой частью данного метода РП.

### **1.3.1.2 Гарнитуры, кондиционирование и выбор параметров для неинвазивной вентиляции легких**

Правильно подобранный интерфейс является залогом успешного применения НИВЛ. Для успешного проведения НИВЛ необходимо учитывать конфигурацию лица, предпочтение назальному или оральному соединению, состояние носо- и ротоглотки, субъективный комфорт пациента [159]. Идеальная гарнитура для НИВЛ подразумевает отсутствие утечек, атравматичность, гипоаллергенность, долговечность, низкую стоимость и легкость в производстве, доступность в нескольких размерах. Помимо этого, основные его характеристики должны предполагать низкое сопротивление потоку вдыхаемой воздушно-газовой смеси и минимальный размер мертвого пространства [1, 146]. Последние достижения в области производства таких гарнитур включают в себя большую анатомичность, улучшающую комфорт пациента, быстросъемные ремни фиксации и специальные клапаны, минимизирующие риск

возвратного дыхания. Сравнительная характеристика современных интерфейсов для НИВЛ обобщена в таблицах 1 и 2 [1, 153].

Идеальной гарнитуры для проведения НИВЛ на сегодняшний день не существует, в связи с чем вопрос выбора интерфейса для каждого пациента остается открытым. В рутинной клинической практике наиболее широко распространены ороназальные и полнолицевые типы масок.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика различных гарнитур для НИВЛ

Гарнитура	Описание	Комфорт	Объем мертвого пространства	Выведение CO <sub>2</sub>
Мундштук / ротовая маска	Зарывает только рот, не имеет упора для лба	Умеренный	Средний	Посредством респиратора
Назальная маска	Закрывает только нос, имеет упор для лба	Максимальный	Минимальный	Пассивное
Назальные канюли	Оснащены силиконовыми подушечками, прилегающими к ноздрям	Высокий	Минимальный	Пассивное
Ороназальная маска	Полностью закрывает нос и рот, оснащена держателями и упором для лба	Умеренный	Средний	Посредством респиратора / пассивное
Total face	Полностью закрывает лицо, герметизируется по периметру лица	Умеренный	Большой	Посредством респиратора / пассивное
Шлем	Прозрачный капюшон, фиксируется воротником или ремнями в подмышечной области	Умеренный	Максимальный	Посредством респиратора / пассивное

Все существующие интерфейсы для НИВЛ могут использоваться для лечения ОДН. Убедительных научных данных о преимуществах одного вида гарнитур над другими по переносимости пациентом или эффективности действия на сегодняшний день не существует. Таким образом, выбор гарнитуры зависит в первую очередь от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента. Однако, вне зависимости от используемого интерфейса, при выборе важно учитывать его совместимость с дыхательным контуром

(одинарный или двойной) и респиратором, безопасность (наличие быстросъемных ремней, клапанов), размеры и базовые установки [1, 146, 153].

Таблица 2.

*Преимущества и недостатки различных гарнитур для НИВЛ*

<b>Гарнитура</b>	<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
Мундштук / ротовая маска	Отсутствие пролежней Нет необходимости в фиксации	Необходимость хорошо обхватывать ртом мундштук Сухость ротовой полости Гиперсаливация Трудности с коммуникацией
Назальная маска	Возможность приема пищи, коммуникации, кашля и удаления мокроты, не прерывая сеанса НИВЛ	Риск образования пролежней Необходимость в проходимости полости носа Утечки через полость рта
Назальные канюли	Отсутствие пролежней	Возможна утечка при высоком давлении (> 15 см вод. ст.) Раздражение полости носа
Оронозальная маска	Отсутствие необходимости в сотрудничестве Возможность дыхания носом и ртом	Риск образования пролежней Рвота, клаустрофобия Трудности с коммуникацией и кашлем
Total face	Низкая утечка Возможность быстро надеть Отсутствие необходимости в сотрудничестве Показана при отсутствии зубов	Рвота Клаустрофобия Трудности с коммуникацией и кашлем
Шлем	Низкая утечка Возможность быстро надеть Отсутствие пролежней Отсутствие необходимости в сотрудничестве	Рвота Клаустрофобия Возвратное дыхание Шум Асинхронии Риск пролежней подмышечной области

Важным аспектом применения НИВЛ является кондиционирование газовой смеси. Понятие кондиционирования подразумевает достижение оптимальных свойств (химических, физических,

биологических) вдыхаемой воздушно-газовой смеси для конкретных условий РП. Для этого реализуются следующие мероприятия:

- очистка вдыхаемой смеси от пыли и микроорганизмов;
- регулирование состава газовой смеси;
- адекватное увлажнение газовой смеси;
- адекватный обогрев газовой смеси [4].

Увлажнение и согревание дыхательной смеси являются неотъемлемой частью любого вида РП. В условиях ОДН, требующей протезирования функции внешнего дыхания, страдает эффективность защитных механизмов верхних ДП. Одним из компонентов местного иммунитета верхних ДП является мукоцилиарный клиренс, суть которого в очищении респираторного тракта от инородных частиц и микроорганизмов посредством синхронного движения ресничек мерцательного эпителия и особого состава продуцируемой ими слизи [19, 189]. Адекватное функционирование мукоцилиарного клиренса принципиально важно для поддержания защитных механизмов дыхательных путей пациента. При вдыхании недостаточно увлажненной и согретой воздушно-газовой смеси функциональные возможности мерцательного эпителия ухудшаются, а сами клетки повреждаются, что приводит к развитию трахеобронхитов и пневмоний. Мерцательный эпителий и мукоцилиарный клиренс в норме функционируют только при дыхании согретым до температуры тела воздухом со 100% относительной влажностью [19, 189]. Помимо этого, температура вдыхаемого газа взаимосвязана с его абсолютной влажностью. При недостаточной температуре газовой смеси абсолютная влажность будет ниже необходимого значения, несмотря на относительную влажность, близкую к 100%. Поэтому принципиально важно понимать, какой температурный режим оптимален для защиты верхних дыхательных путей пациента. По данным J. Ryan с соавт., нагретая до 37°C воздушно-газовая смесь соответствует достаточному уровню абсолютной влажности (44 мг/л) и является термодинамически нейтральной. Это означает, что потребление и потери жидкости эпителием дыхательных путей минимально, что создает наиболее оптимальные условия для его функционирования в условиях вентиляции легких [163]. Тем не менее, это справедливо только для пациентов, которые находятся на ИВЛ. В условиях не инвазивной РП температура вдыхаемой газовой смеси может быть меньше (так как сохранена кондиционирующая функция носоглотки).

В условиях НИВЛ кондиционирование вдыхаемого газа является принципиально важным, так как способствует предотвращению дегидратации слизистой верхних ДП и обеспечивает более высокую толерантность пациента к терапии. Помимо этого, применение теплообменных фильтров (которые наиболее часто используются в условиях масочной НИВЛ) может увеличить сопротивление и всегда увеличивает мертвое пространство вследствие

собственного внутреннего объема. Таким образом, при проведении НИВЛ рекомендовано использование увлажнителей испарительного типа [31].

Для проведения неинвазивной вентиляции существует широкий выбор режимов и настроек. Принципиально важно использовать респиратор со встроенным аппаратным алгоритмом для НИВЛ, так как последний позволяет компенсировать утечки, неизбежные при таком методе РП [50].

Применение НИВЛ подразумевает возможность вручную устанавливать положительное давление, прилагаемое к респираторной системе пациента в широком диапазоне значений, что позволяет снизить нагрузку на дыхательную мускулатуру и провести рекрутмент альвеол. Для этого используется инспираторное положительное давление, которое способствует наполнению легких газом и снижает работу дыхания, а также положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), которое поддерживает альвеолы открытыми в течение экспираторной фазы и улучшает оксигенацию посредством заместительной терапии ФОЕ [27].

Тем не менее, установка более высоких уровней давления сопряжена с увеличением утечек. В то же время, использование высокого инспираторного давления сопряжено с риском значимых колебаний транспульмонального давления, которые в итоге приводят к развитию P-SILI [91]. На сегодняшний день не существует универсальных рекомендаций по настройке параметров НИВЛ. Можно заключить, что настройки вентиляции должны быть минимально достаточными, чтобы обеспечить адекватный дыхательный паттерн, снизить объем утечек, минимизировать асинхронии и поддерживать наибольший комфорт для пациента.

### **1.3.2 Высокопоточная оксигенотерапия**

ВПО можно считать разновидностью НИВЛ, которая обладает рядом преимуществ и в то же время лишена многих её недостатков. В основе ВПО лежит доставка пациенту кондиционированной воздушно-газовой смеси с помощью потока газа, варьируемого в широком диапазоне (20-80 л/мин). Типичное устройство системы для ВПО включает в себя генератор потока одного из видов (смеситель кислород/воздух, турбина или расходомер Вентури), увлажнитель испарительного типа, инспираторный дыхательный контур с подогреваемым электрическим элементом, а также носовую или трахеостомическую гарнитуру [147]. Преимуществами ВПО являются простота использования, комфорт и высокая толерантность пациентов к высокой скорости инспираторного потока [118]. В последние годы все больше производителей стационарных аппаратов ИВЛ оснащают свою продукцию встроенной опцией для проведения ВПО.

Опыт использования высокой скорости потока одними из первых описали N. A. Dewan и C. W. Bell в 1994 году у пациентов с ХОБЛ [60]. Спустя десятилетия, ВПО получила широкое распространение в неонатологической и педиатрической практике [45]. В начале 2010-х

появились первые устройства для взрослых. Одними из первых результаты применения ВПО у взрослых пациентов с гипоксемической ОДН описали О. Роса с соавт. в 2010 году. Авторами были показаны высокая толерантность пациентов к этому методу, значимое увеличение  $P_aO_2/FiO_2$  и снижение ЧДД [157]. Эта работа способствовала росту интереса к ВПО и повлекла за собой ряд исследований, посвященных изучению клинической эффективности этого метода РП у пациентов с гипоксемической ОДН.

### 1.3.2.1 Механизмы эффективности высокопоточной оксигенотерапии

В основе клинической эффективности ВПО лежит возможность создания высокой скорости потока газа (до 60-80 л/мин). Чем выше скорость потока, тем более высокая  $FiO_2$  поддерживается в ДП пациента. G. Chanques с соавт. было показано, что, при увеличении скорости потока с 15 л/мин до 45 л/мин,  $FiO_2$  в трахее увеличивается с 60% до 90% [52]. Сочетание этих факторов обеспечивает:

- снижение работы дыхания пациента вследствие уменьшения сопротивления дыхательных путей;
- рост давления в дыхательных путях (в ограниченном диапазоне) – СРАР-подобный эффект;
- соответствие скорости потока газа потребностям пациента;
- уменьшение степени «примешивания» комнатного воздуха;
- уменьшение анатомического мертвого пространства гортаноглотки.

Мнение о влиянии скорости потока на сопротивление ДП и снижение резистивной работы дыхания основано на исследованиях, посвященных назальной СРАР-терапии в педиатрии, в которых было показано, что небольшая величина положительного давления (до 5 см вод. ст.) снижает сопротивление в носоглотке на 60% [137]. Снижение работы дыхания в условиях ВПО было подтверждено в недавнем наблюдательном исследовании у пациентов с ХОБЛ [47]. Авторами было продемонстрировано, что при использовании высокой скорости потока уменьшается работа дыхания, вследствие чего снижается минутный объем вентиляции в сочетании с  $P_aCO_2$ .

Соответствие инспираторного потока газа потребностям пациента и СРАР-подобный эффект взаимосвязаны друг с другом. R. L. Parke с соавт. было показано, что при увеличении скорости потока растет положительное давление в ДП, достигая  $3,1 \pm 1,2$  см вод. ст. при 50 л/мин [149]. Последующими исследованиями было показано, что высокая скорость потока сопровождается различными положительными эффектами: снижается активность нейрореспираторного драйва, ЧДД и минутный объем дыхания (без значимых изменений в  $P_aCO_2$ ), растет динамическая податливость легких,  $P_aO_2/FiO_2$  и ФОЕ (по данным электроимпедансной томографии) [55, 131, 132]. Вышеперечисленные изменения (а также

уменьшение работы вспомогательной дыхательной мускулатуры), по некоторым данным, проявляются уже спустя 15 минут после инициации ВПО [174]. По некоторым данным, использование ВПО способствует регрессу торакоабдоминального асинхронизма [102].

Каким образом возникает СРАР-подобный эффект? По некоторым данным, на генерацию положительного давления прямое влияние оказывает сопротивление в носоглотке и гортаноглотке [143].

Уменьшение объема анатомического мертвого пространства является еще одной ключевой особенностью ВПО. Как известно, объем мертвого пространства связан с объемом  $\text{CO}_2$ , содержащегося в верхних дыхательных путях. W. Möller с соавт. было показано, что при высокой скорости потока клиренс (или «вымывание») углекислого газа из верхних дыхательных путей увеличивается [140]. Уменьшение объема мертвого пространства увеличивает эффективный минутный объем дыхания и, следовательно, объем альвеолярной вентиляции.

Еще одним принципиально важным механизмом клинической эффективности ВПО является кондиционирование газовой смеси. Наличие увлажнителя испарительного типа обязательно в составе ВПО, так как быстрый поток газа способствует быстрой дегидратации слизистой оболочки верхних ДП. Аппаратура для ВПО подразумевает применение встроенного увлажнителя испарительного типа вместе с защищенным от образования конденсата дыхательным контуром, по всей длине которого располагается нагревательный элемент [147]. Это обеспечивает необходимые влажность и температуру. T. Mauri с соавт. было изучено влияние температурного режима в условиях ВПО на респираторный комфорт пациентов. Последний был существенно выше при температуре вдыхаемого газа  $31^\circ\text{C}$ , вне зависимости от скорости потока [133].

### **1.3.2.2 Выбор параметров высокопоточной оксигенотерапии**

Основные регулируемые параметры ВПО – скорость потока газа (с шагом 5 л/мин),  $\text{FiO}_2$  (регулируется на расходомере и рассчитывается аппаратным алгоритмом) и температура вдыхаемой газовой смеси (с шагом  $3^\circ\text{C}$ ).

В настоящее время консенсус по стартовым параметрам ВПО отсутствует. Наиболее обсуждаемым параметром является начальная скорость потока. В ранних исследованиях о клинической эффективности ВПО применялась низкая стартовая скорость потока и эскалационный способ ее настройки. O. Rosa с соавт. устанавливали начальную скорость потока 20-30 л/мин, и средняя скорость потока оставалась 30 [21,3; 38,7] л/мин [157]. R. Parke с соавт. использовали стартовую скорость потока 30 л/мин с поэтапным увеличением до 50 л/мин [149]. Наконец, B. Sztrymf с соавт. использовали скорость потока 40 [32,5; 50] л/мин [175]. Отечественные рекомендации так же отдают предпочтение эскалационному способу настройки скорости потока [27].

Тем не менее, современные литературные данные свидетельствуют о наибольшей эффективности ВПО при скорости потока не менее 50 л/мин [131]. Более того, как показано в работе Т. Mauri с соавт., высокая скорость потока газа хорошо переносится пациентами с более тяжелой степенью гипоксемии [133].

Таким образом, при отсутствии единого мнения о преимуществах эскалационного или деэскалационного пути настройки скорости потока, следует отдавать предпочтение индивидуальной регулировке потока, в зависимости от степени тяжести дыхательных расстройств и комфорта пациента.

Аналогично традиционной НПО, в условиях фракцию кислорода следует титровать начиная с 0,3-0,4 и постепенно повышая ее до достижения целевых показателей SpO<sub>2</sub> 92-95%.

Выбор температурного режима так же необходимо подбирать индивидуально. Как было описано выше, для оптимального увлажнения и согревания дыхательной смеси, необходимо поддерживать адекватную температуру в контуре. Таким образом, в условиях спонтанного дыхания через нос температура может колебаться в пределах 31-37°C и должна настраиваться индивидуально, в зависимости от комфорта пациента [27]. У пациентов с трахеостомической канюлей представляется целесообразным устанавливать температуру на уровне 37°C и не снижать ее, так как в условиях канюленосительства кондиционирующая функция носоглотки отсутствует.

При использовании ВПО не было описано существенных неблагоприятных эффектов и осложнений. Единственным зарегистрированным побочным эффектом ВПО было развитие респираторного ацидоза у пациентов с ХОБЛ при использовании высокой фракции кислорода вследствие снижения частоты дыханий и гиповентиляции [37].

#### **1.4 Клиническая эффективность масочной НИВЛ и ВПО на разных этапах лечения гипоксемической ОДН**

Выбор оптимального метода неинвазивной РП для лечения гипоксемической ОДН по-прежнему остается предметом пристального изучения. Масочная НИВЛ и ВПО позволяют улучшить оксигенирующую и вентиляционную функции легких посредством генерации высокой скорости потока и положительного давления в дыхательных путях, снизить вероятность интубации или реинтубации и избежать, таким образом, осложнений, связанных с ИВЛ. В то же время высокоактивный нейрореспираторный драйв в условиях имеющегося повреждения легких и при сохранении самостоятельного дыхания может провоцировать развитие P-SILI. Оптимальная неинвазивная РП должна быть направлена на снижение риска самоповреждения легких. Однако, на сегодняшний день отсутствуют данные, позволяющие утверждать о превосходстве одного способа РП над другим. Поэтому разработка стратегии респираторной

терапии на разных этапах лечения гипоксемической ОДН является принципиально важной задачей.

#### **1.4.1 Роль индексированных методов оценки эффективности масочной НИВЛ и ВПО**

Одними из важнейших вопросов при проведении неинвазивной РП являются раннее выявление пациентов, у которых терапия не будет эффективна, прогнозирование вероятности интубации и минимизация риска ее задержки [91]. Для этого предложен ряд интегральных показателей и индексов, которые применяются как в условиях масочной НИВЛ, так и ВПО.

Традиционно для определения эффективности проведения неинвазивной РП использовался показатель  $P_aO_2/FiO_2$  (индекс оксигенации, P/F-индекс), который отражает оксигенирующую функцию легких пациента. Гипоксемия, сохраняющаяся несмотря на проведение масочной НИВЛ, является прогностически неблагоприятным фактором [51, 80, 91]. Однако, данный показатель имеет ряд недостатков: инвазивность, потенциальные трудности с регулярным забором артериальной крови (отказ пациента, гематома или отек в месте предполагаемой пункции, тромбоцитопения и т. д.) и интерпретацией. В условиях ВПО адекватный подсчет  $P_aO_2/FiO_2$  невозможен, так как предустановленная  $FiO_2$  всегда ниже, чем  $FiO_2$  в ДП пациента, и разница будет тем больше, чем выше скорость инспираторного потока [52]. Неинвазивный аналог индекса оксигенации, рассчитываемый как соотношение  $SpO_2/FiO_2$ , мало информативен при использовании ВПО по этой же причине. Кроме этого, имеются данные что  $SpO_2/FiO_2$  искажает тяжесть гипоксемии при наличии гипокпапии [91]. Таким образом, данные показатели представляют ценность при мониторинге эффективности неинвазивной РП только в совокупности с другими методами оценки.

Среди инструментов мониторинга неинвазивной РП можно выделить изолированные (давление в нижней трети пищевода и ДО на выдохе) и индексированные (ROX, POX-HR, NACOR) показатели. Изолированные методы оценки возможно применять только в условиях масочной НИВЛ, так как при ее применении возможности мониторинга дыхания представлены наиболее широко.

Давление, измеряемое баллоном в нижней трети пищевода, может отражать активность нейрореспираторного драйва пациента. В исследованиях была показана взаимосвязь величины инспираторного усилия (иными словами, активности нейрореспираторного драйва) и эффективности масочной НИВЛ. R. Tonelli с соавт. продемонстрировали, что снижение давления в пищеводе в течение дыхательного цикла (как суррогата инспираторного усилия) на 10 и более см вод. ст. от исходного значения, а также соотношения дельты пищеводного давления к дельте динамического транспульмонального давления в течение 2-х часов после инициации масочной НИВЛ, является точным предиктором эффективности НИВЛ [182]. Схожие результаты были

показаны в исследовании D. L. Grieco с соавт., где дельта динамического транспульмонального давления 18 и более см вод. ст. и дельта пищеводного давления более 10 см вод. ст. были ассоциированы с неэффективностью НИВЛ [90].

Несмотря на хорошую корреляционную связь и точность данных, предоставляемых при мониторинге пищеводного давления, данная методика на сегодняшний день не выходит за рамки экспериментальной. Это обусловлено рядом причин:

- мониторинг пищеводного давления в условиях НИВЛ требует отдельного измерительного устройства или респиратора, оборудованного дополнительным портом прессометрического мониторинга ( $P_{aux}$ ) и катетера, что ограничивает его широкое применение;
- постановка катетера в пищевод и его калибровка занимает время, потеря которого может стать критичной для пациента с тяжелыми дыхательными расстройствами;
- дополнительный катетер в условиях масочной НИВЛ может провоцировать или усугублять утечки, что, в свою очередь, приведет к развитию асинхроний или искажению данных.

Рост активности нейрореспираторного драйва приводит к увеличению МОД. Детерминанты МОД взаимосвязаны с эффективностью масочной НИВЛ. В 2-х исследованиях было показано, что экспираторный ДО более 9-9,5 мл/кг идеальной массы тела является значимым критерием эффективности НИВЛ [51, 80]. J.-P. Frat с соавт. было показано, что ЧДД более 30 в мин<sup>-1</sup> является фактором, ассоциированным с неэффективностью РП, однако изменения ЧДД в условиях ВПО или масочной НИВЛ не оказывали существенного влияния на успех РП [80]. Однако, по данным O. Rosa с соавт., тахипноэ, которое сохранялось после инициации ВПО, являлось предиктором интубации трахеи [161].

К сожалению, экспираторный дыхательный объем не всегда может быть корректно интерпретирован из-за наличия утечек из-под маски. Тем не менее, представляется, что оценка экспираторного ДО в сочетании с ЧДД и внешними признаками гипервентиляции (такими как включение вспомогательной дыхательной мускулатуры в работу дыхания, раздувание ноздрей, работа грудинно-ключично-сосцевидных мышц и т. д.) может помочь в раннем распознавании P-SILI.

Внедрение ВПО в широкую клиническую практику способствовало началу поиска простого и надежного показателя эффективности этой методики. O. Rosa с соавт. в 2016 году предложили к применению ROX-индекс (Respiratory-Oxygenation index), который представляет собой следующее соотношение [160]:

$$ROX = SpO_2 / FiO_2 \times ЧДД$$

Согласно первоначальным данным, значение ROX-индекса, равное или превышающее 4,88 через 12 часов после инициации ВПО, позволяло выявить пациентов-респондеров (т. е. тех

пациентов, для которых проведение неинвазивной РП будет потенциально успешным). Дальнейшие исследования показали, что значения ROX-индекса менее 2,85 через 2 часа, менее 3,47 через 6 часов и менее 3,85 через 12 часов после начала ВПО, ассоциированы с неэффективностью ВПО и высоким риском интубации трахеи [161]. Предложенные интервальные значения, несомненно, полезны для ежедневной оценки и выявления так называемых «пограничных» пациентов с высоким риском неудачи в условиях ВПО и снижения риска задержки интубации. Однако, по данным последних мета-анализов, надежность ROX-индекса остается невысокой, имеющиеся пороговые значения далеки до оптимальных, а его эффективность доказана только для первых 12-24 часов с момента инициации ВПО [107, 195]. Так же стоит отметить, что прогностическая ценность ROX-индекса на сегодняшний день доказана только для пациентов с гипоксемической ОДН, обусловленной пневмонией [155].

Недавно был предложен модифицированный вариант ROX-индекса, который включает в себя ЧСС (индекс ROX-HR). Формулой данный индекс представляет собой следующее соотношение:

$$ROX-HR = \frac{PaO_2/FiO_2}{ЧДД} \times ЧСС$$

А. Kansal с соавт. было предложено оценивать динамический индекс ROX-HR, который является частным от величины ROX-HR до и после инициации ВПО. Таким образом, в интегральной оценке эффективности ВПО отражено влияние нестабильной гемодинамики, которая является независимым предиктором интубации [136]. Величина динамического индекса ROX-HR менее 0,1 является предиктором неэффективности ВПО [110]. Однако, прогностическую ценность и эффективность данного индекса только предстоит изучить.

Для комплексной оценки эффективности НИВЛ и раннего выявления пациентов с высоким риском интубации, в 2017 году J. Duan с соавт. была разработана и предложена к использованию шкала НАСОР, которая основана на интегральной оценке (от 0 до 25 баллов) пяти ключевых параметров: ЧСС, рН, уровня сознания по ШКГ,  $PaO_2/FiO_2$ , ЧДД [62]. Пороговой величиной, которая свидетельствует в пользу ранней неэффективности НИВЛ, является 6 баллов. В то же время, снижение количества баллов при исходно высокой оценке по шкале НАСОР в условиях НИВЛ позволяет выявить пациентов-респондеров. Согласно имеющимся данным, прогностическая точность данной шкалы составляет более 80% и значима в течение 48 часов после инициации масочной НИВЛ.

Несмотря на простоту применения и точность в прогнозировании неудачи при использовании масочной НИВЛ, шкала НАСОР не учитывает этиологию ОДН, которая, в свою очередь, может влиять на тяжесть состояния и на эффективность масочной НИВЛ. Поэтому в 2022 году шкала НАСОР была модифицирована с учетом ряда факторов, таких как количество

баллов по шкале SOFA, наличие пневмонии, кардиогенного отека легких, ОРДС, иммуносупрессии или септического шока. Каждому фактору соответствует определенное количество баллов, которые суммируются с оценкой согласно оригинальной шкале [64]. Оценка по модифицированной шкале НАСОР выглядит следующим образом: количество баллов по шкале НАСОР +  $0.5 \times \text{SOFA} + 2.5$  если диагностирована пневмония, – 4 если диагностирован кардиогенный отек легких, + 3 если диагностирован легочный ОРДС, + 1.5 если имеется иммунодефицит, + 2.5 если имеются признаки септического шока. Риск неудачи при масочной НИВЛ различается в зависимости от количества набранных баллов. Согласно расчетам авторов, низкому риску соответствуют пациенты с 7 и менее баллами, умеренному – 7,5-10,5 баллами, высокому – 11-14 баллами, очень высокому – более чем 14 баллами, соответственно [64].

В последние годы некоторыми исследователями предприняты первые шаги в унификации шкал для всех методов неинвазивной РП. J. Duan с соавт. была проведена оценка эффективности ROX-индекса для масочной НИВЛ. Прогностическая ценность, по данным исследователей, была умеренной, как и для ВПО. Авторами так же было предложено использовать пороговые значения ROX-индекса, отличные от таковых при ВПО, для верификации риска неудачи масочной НИВЛ: менее 2 – низкий риск, 2-6 – умеренный, 6-10 – высокий, более 10 – очень высокий риск, соответственно [65]. Использование стандартной шкалы НАСОР для выявления пациентов-респондеров в условиях ВПО показало схожую с масочной НИВЛ эффективность [124].

Тем не менее, стандартная и модифицированная шкалы НАСОР скорее характеризуют и обобщают степень тяжести пациента, чем отвечают на вопрос об эффективности масочной НИВЛ после ее инициации. Закономерно, что чем больше количество баллов будет набрано пациентом по данным шкалам, тем больше вероятность, что имеет место клиническая картина полиорганной недостаточности, которая часто требует полного протезирования функции внешнего дыхания, в качестве одного из первых этапов лечения пациента в критическом состоянии. Об этом свидетельствует крайне высокая частота интубаций (87,1%) и внутригоспитальная летальность (65,2%) среди пациентов с 6 и более баллами по шкале НАСОР. Также стоит отметить, что оригинальная шкала НАСОР была апробирована у пациентов с изолированной гипоксемической ОДН различного генеза, поэтому ее эффективность среди пациентов, у которых ОДН является следствием какого-либо иного заболевания, может быть сомнительна [62]. Эта проблема была частично решена разработкой модифицированной шкалы НАСОР, однако ее эффективность еще только предстоит изучить.

Таким образом, не существует универсального критерия для выявления пациентов-респондеров при проведении неинвазивной РП. Имеющиеся данные подчеркивают важность понимания причин развития ОДН, необходимость пристального внимания к респираторному

паттерну пациента для диагностики P-SILI. Поэтому сохраняется необходимость поиска дополнительных специфических критериев и показателей, которые позволят своевременно принять решение об эскалации неинвазивной РП, минимизировать риск задержки интубации и начала принудительной ИВЛ.

#### **1.4.2 Применение масочной НИВЛ и ВПО при развитии гипоксемической ОДН**

Манифестация гипоксемической ОДН остается одной из ведущих причин госпитализации и поступления пациентов в ОР. Целью неинвазивной РП при развитии гипоксемической ОДН является снижение частоты интубаций с возможностью избежать ИВЛ, так как это улучшает результаты лечения пациентов. Однако, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации относительно стратегии неинвазивной РП на всех этапах лечения гипоксемической ОДН [162]. Более того, одной из современных проблем лечения гипоксемической ОДН является минимизация задержки интубации в тех ситуациях, когда неинвазивная РП будет с высокой степенью вероятности неэффективна.

Клиническая эффективность масочной НИВЛ при манифестации гипоксемической ОДН остается предметом дискуссий. По данным M. Ferrer с соавт., применение НИВЛ ассоциировано с меньшей частотой интубаций, в том числе при внебольничной пневмонии, меньшей частотой развития септического шока и летальности. В то же время, при развитии ОРДС вероятность интубации стремится к 100% [73]. При легкой степени ОДН ( $P_aO_2/FiO_2$  200-300 мм рт. ст.) НИВЛ, инициированная в ранние сроки, снижает частоту интубаций по сравнению с НПО [193]. Однако, РКИ, в котором сравнивали масочную НИВЛ и НПО у пациентов с внебольничной пневмонией, показало только более высокий  $P_aO_2/FiO_2$  в условиях масочной вентиляции, без влияния на вероятность интубации [95]. По другим данным, вероятность интубации при использовании масочной НИВЛ составляет 46-58% в зависимости от наличия полиорганной недостаточности и степени выраженности дыхательных нарушений [33, 101]. Основной опасностью при проведении НИВЛ является задержка интубации, так как последняя ассоциирована с ростом вероятности летального исхода [59, 139]. Проведенный R. Agarwal с соавт. мета-анализ не обнаружил преимуществ НИВЛ у пациентов с ОРДС, в частности, не было выявлено различий в частоте интубаций и летальности по сравнению с НПО [30]. С учетом всех имеющихся данных, на сегодняшний день четкие рекомендации об использовании масочной НИВЛ при манифестации гипоксемической ОДН отсутствуют [162].

Гораздо более эффективна масочная НИВЛ у пациентов с тупой травмой грудной клетки. Последняя, как правило, приводит к развитию тяжелой гипоксемической ОДН вследствие контузии легких, нарушения каркаса грудной клетки и биомеханики дыхания. Более того, у пациентов с политравмой более высок риск развития пневмонии [115]. По данным Ю. Марченкова с соавт., успех масочной НИВЛ имел место у 61% пациентов с тупой травмой грудной

клетки. При этом продолжительность лечения в ОР и летальность у них была ниже по сравнению с пациентами, которым сразу была инициирована ИВЛ [18]. Кроме того, инициация масочной НИВЛ, даже в случае неудачи и последующего перевода пациента на ИВЛ, не сопровождалась ухудшением результатов лечения, что свидетельствует о целесообразности ее использования в качестве первого этапа лечения [17]. Данные зарубежных авторов также свидетельствуют о клинической эффективности применения масочной НИВЛ. Было показано, что использование НИВЛ у пациентов с тупой травмой груди и гипоксемической ОДН позволяет снизить частоту интубаций и пневмоний по сравнению с НПО [92, 97].

Масочная НИВЛ эффективна у пациентов после обширных хирургических вмешательств на брюшной полости и после резекции легкого. Использование НИВЛ у этих пациентов при развитии ОДН в периоперационном периоде ассоциировано с меньшей частотой интубаций, развития НП и сепсиса [36, 169]. У пациентов после кардиохирургических вмешательств влияние масочной НИВЛ так же хорошо изучено. В исследованиях у данного контингента пациентов доказано стойкое (как во время сеанса, так и после него) улучшение оксигенирующей и вентиляционной функций легких, снижение частоты интубаций [10, 12].

Ряд исследований на сегодняшний день продемонстрировал существенную эффективность ВПО, по сравнению с НПО. R. L. Parke с соавт. одними из первых показали, что у пациентов кардиохирургического профиля с развитием среднетяжелого ОРДС выше приверженность терапии в условиях ВПО, меньше частота десатураций, а частота экстренных сеансов НИВЛ ниже по сравнению с НПО (10% и 30%) [148]. В условиях отделения неотложной помощи и противошоковых палат ВПО зарекомендовала себя в качестве незаменимого средства у пациентов с клинической картиной ОДН. Ряд исследований показал, что у этих пациентов в условиях ВПО снижается выраженность гипоксемии и степень диспноэ, может снижаться частота немедленных интубаций и потребность в ИВЛ в отсроченном периоде [46, 106, 156].

Однолетнее обсервационное исследование J. Messika с соавт. показало возможность использования ВПО в качестве терапии первой линии при развитии гипоксемической ОДН. Ее проводили у трети поступивших пациентов (n=87), из которых 51 был с манифестацией ОДН. У 45 пациентов был диагностирован среднетяжелый ОРДС и в 60% случаев применение ВПО было эффективно. Мультивариантный анализ показал, что предикторами неэффективности ВПО являются полиорганная недостаточность и  $P_aO_2/FiO_2 < 100$  мм рт. ст. [136].

Эффективность ВПО была продемонстрирована у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией. По данным И. Н. Грачева с соавт., использование ВПО при наличии клинической картины декомпенсации ОДН ( $SpO_2 < 92\%$ , ЧДД  $> 35/мин$ ) приводило к снижению частоты интубаций по сравнению с НПО и сеансами экстренной масочной НИВЛ [8].

У пациентов с ожоговой болезнью без термоингаляционной травмы и ОРДС легкой степени тяжести так же были получены положительные результаты применения ВПО. В исследовании А. А. Пономарева с соавт. были продемонстрированы немедленные и отсроченные положительные эффекты ВПО по сравнению с НПО. Частота интубаций значительно различалась: 4 пациента в условиях ВПО и 11 в условиях НПО [20].

Последние отечественные данные свидетельствуют об эффективности ВПО в раннем послеоперационном периоде в качестве профилактической меры для снижения частоты развития внутрибольничных пневмоний [16].

Ряд исследований сравнивал клиническую эффективность масочной НИВЛ и ВПО при развитии гипоксемической ОДН. Так, Р. Doshi с соавт. показали, что ВПО и НИВЛ обладают похожей клинической эффективностью. Авторами не было получено различий в частоте интубаций при использовании ВПО (7%) и НИВЛ (13%), остальные показатели в группах так же существенно не различались [61].

Крупнейшее на сегодняшний день исследование по сравнению методов неинвазивной РП при манифестации гипоксемической ОДН было проведено J.-P. Frat с соавт. в 2015 году. Авторы сравнили клиническую эффективность ВПО, НПО и масочной НИВЛ (между сеансами которой проводилась ВПО). Первичные результаты показали только тенденцию к снижению частоты интубаций при использовании ВПО по сравнению с НПО и НИВЛ (38% и 47%, 50%). Однако, 90-дневная летальность среди пациентов, которым проводили ВПО, оказалась значительно ниже. Post hoc анализ продемонстрировал большую эффективность ВПО среди более тяжелых пациентов. В подгруппе пациентов с  $P_aO_2/FiO_2 < 200$  мм рт. ст. и билатеральной инфильтрацией по данным рентгенографии различия в частоте интубаций были статистически значимыми: 35% в группе ВПО, 53% в группе НПО и 58% в группе НИВЛ [78]. Эту подгруппу пациентов можно расценивать как среднетяжелый ОРДС. М. Garcia-de-Acilu с соавт. показали, что у схожих пациентов с гипоксемией и двусторонней инфильтрацией, которым проводили ВПО, наблюдались те же уровни маркеров эндотелиального повреждения и воспаления, что и у пациентов, которым в итоге потребовалась ИВЛ. Необходимо отметить, что 50% пациентов в условиях ВПО интубация не потребовалась [85].

Таким образом, на сегодняшний день имеются доказательства о большей эффективности ВПО у пациентов с манифестацией гипоксемической ОДН по сравнению с НИВЛ.

Среди иммунокомпрометированных пациентов данные об эффективности разных способов неинвазивной РП неоднозначны. Первые результаты свидетельствовали о снижении частоты интубаций в условиях ВПО [158]. По данным V. Lemiale с соавт., в условиях ВПО нет различий в частоте интубации и летальности по сравнению с НПО, а большей части пациентов требуются экстренные сеансы НИВЛ для коррекции гипоксемии [117]. В РКИ HIGH не было

выявлено каких-либо различий в частоте интубаций и летальности между ВПО и НПО [41]. Использование НИВЛ у этих пациентов ассоциировано с большей частотой интубаций и высоким риском летального исхода, а ВПО представляется более эффективным методом РП [57, 79]. Однако, крупное наблюдательное исследование показало, что вероятность интубации увеличивается при неэффективности любого способа неинвазивной РП, что диктует необходимость крайне скрупулёзного выбора метода терапии у данного контингента пациентов [40].

Большинство исследований оценивают клиническую эффективность различных стратегий неинвазивной РП на достаточно крупных, не дифференцированных по этиологии, механизму патогенеза и течения ОДН, когортах пациентов. Поэтому накоплено большое количество противоречивых данных об эффективности масочной НИВЛ. Исключения составляют работы, проведенные у пациентов с иммунодефицитом, а также недавнее РКИ OptiТНО, в котором у пациентов с сочетанной травмой, осложненной тупой травмой грудной клетки, сравнивали раннее «профилактическое» применение ВПО в комбинации с масочной НИВЛ и стандартную терапию, включающую в себя сеансы НИВЛ и НПО при развитии ОДН [49]. Несмотря на то, что результаты РКИ не обнаружили каких-либо преимуществ «профилактической» комбинации ВПО и масочной НИВЛ, целесообразно продолжение изучения клинической эффективности неинвазивной РП с учетом особенностей пациента, его основной нозологии и причины развития ОДН, что позволит в последующем выбирать терапию персонализировано.

Кроме того, учитывая имеющиеся данные об ограничениях клинической эффективности масочной НИВЛ, целесообразно попытаться увеличить терапевтическую широту ее применения путем комбинации ее с ВПО с целью преодоления недостатков НИВЛ, снижения вероятности интубации, летальности и улучшения результатов лечения пациентов с гипоксемической ОДН. Таким образом, выявление когорт пациентов, для которых сочетание потока и положительного давления в ДП будет наиболее оптимально, является актуальной и современной задачей.

#### **1.4.3 Применение масочной НИВЛ и ВПО в раннем постэкстубационном периоде**

Решение о своевременной экстубации является одним из важнейших при лечении пациента с гипоксемической ОДН. Традиционно, экстубацию планируют при соответствии пациента критериям прекращения инвазивной РП. Готовность пациента к экстубации определяют на основании ряда респираторных (восстановление кашлевого рефлекса,  $PaO_2/FiO_2 > 300$  мм рт. ст., индекс Тобина менее 105 и т. д.) и общих (восстановление ясного сознания, отсутствие асинхроний, полное прекращение действия миорелаксантов, отсутствие признаков шока) показателей. При соответствии состояния пациента перечисленным показателям проводится т. н. «тест спонтанного дыхания» либо с использованием режимов вспомогательной вентиляции

легких с минимальным уровнем поддержки давлением, либо с использованием Т-образного коннектора для интубационной трубки [28]. После успешного завершения теста спонтанного дыхания пациента считают готовым к плановой экстубации.

Однако, даже при соответствии всем критериям, в 10-20% случаев после запланированной экстубации требуется повторная интубация и возобновление ИВЛ [67, 83, 176]. Причины реинтубации многочисленны. Как правило, основной причиной для повторной интубации является наличие или рецидив гипоксемической ОДН в раннем постэкстубационном периоде, в том числе, вентилятор-ассоциированная пневмония. Помимо респираторных причин, к реинтубации часто приводят манифестация или повторное развитие сепсиса и септического шока, хирургические осложнения, ухудшение неврологического статуса [33]. Помимо этого, в 5-15% случаев причиной реинтубации является постинтубационный стридор [76, 103].

Согласно литературным данным, повторная интубация ассоциирована с ростом летальности до 25-50%, в то время как летальность пациентов после успешной экстубации составляет 3-12% [177]. Поэтому выявление пациентов с высоким риском повторной интубации критически важно для оптимизации стратегии прекращения ИВЛ с использованием методов неинвазивной РП. Шкалы, повседневно используемые для оценки тяжести состояния пациента в ОР (APACHE-II, SOFA, SAPS), не показали существенной корреляции с вероятностью повторной интубации [82, 176]. На сегодняшний день был проведен ряд крупных исследований, посвященных идентификации факторов риска повторной интубации. На основании их результатов принято выделять следующие ключевые факторы риска реинтубации:

- возраст 65 лет и более;
- сопутствующая кардиальная патология (дисфункция левого желудочка, вне зависимости от причины, или ИБС в анамнезе, или постоянная форма фибрилляции предсердий);
- ослабленный кашлевой толчок, затрудненная самостоятельная эвакуация мокроты;
- APACHE II более 12 баллов в день экстубации;
- продолжительность ИВЛ более 7 суток [66, 113, 176, 185].

Наличие одного и более факторов свидетельствует о высоком риске повторной интубации трахеи.

Использование методов неинвазивной РП у пациентов после прекращения ИВЛ показало свои преимущества как при сохраняющейся клинико-лабораторной картине ОДН, так и для снижения риска ее развития.

Профилактическая масочная НИВЛ проводится сразу после экстубации при отсутствии признаков ОДН. В исследованиях было показано, что это оправдано только у пациентов высокого риска. По данным S. Nava с соавт., при использовании масочной НИВЛ частота повторных интубаций ниже по сравнению со стандартной терапией (8,3% и 24,5%) и, соответственно,

меньше риск летального исхода в ОР [145]. В другом исследовании так же было показано снижение частоты реинтубаций (16% и 33%) и летальности (0 и 18%) при применении НИВЛ по сравнению с НПО. Однако, скорректированный анализ этих результатов выявил, что НИВЛ наиболее эффективна только у пациентов с ХОБЛ или другими хроническими заболеваниями дыхательной системы [74]. Терапевтическая НИВЛ, проводимая при клинико-лабораторной картине ОДН в ранние сроки после экстубации (до 48 часов) в общей популяции пациентов, не показала каких-либо преимуществ по сравнению с НПО [111]. Более того, A. Esteban с соавт. выявили увеличение риска летальности в условиях терапевтической НИВЛ вследствие задержки реинтубации [69]. Мета-анализ, выполненный A. J. Glossop с соавт., так же не выявил преимуществ терапевтической НИВЛ в общей популяции пациентов [88].

Применение ВПО в общей популяции пациентов (без стратификации риска реинтубации) продемонстрировало ряд краткосрочных и отсроченных эффектов по сравнению с маской Вентури. По данным S. M. Maggiore с соавт., через 24 часа после запланированной экстубации у пациентов в условиях ВПО существенно выше был  $PaO_2/FiO_2$  и уровень респираторного комфорта. Через 48 часов только 4% пациентов в условиях ВПО потребовалось возобновление ИВЛ, тогда как при использовании маски Вентури реинтубация потребовалась 21% пациентов. Это же касалось и применения экстренной НИВЛ, которая потребовалась 7% пациентов в условиях ВПО по сравнению с 35% пациентов с масками Вентури [125]. У пациентов с низким риском повторной интубации ВПО позволила значимо снизить как частоту реинтубаций (4,9% и 12,2%), так и частоту развития постэкстубационной ОДН (8,3% и 14,4%) по сравнению с НПО [98]. В РКИ OPERA среди пациентов после обширных хирургических вмешательств ВПО не показала каких-либо преимуществ по сравнению с НПО. Однако следует отметить, что в этом исследовании риск респираторных осложнений у пациентов был низким [84]. Среди пациентов высокого риска повторной интубации использование ВПО не сопровождалось снижением частоты развития ОДН в течение 72 часов от момента экстубации по сравнению с НПО (20% и 27%), и снижением частоты реинтубации (11% и 16%). Стоит отметить, что в этом исследовании ВПО использовалась только в течение 24 часов после экстубации, что могло повлиять на итоговые результаты [72]. Результаты недавнего мета-анализа, тем не менее, подтвердили эффективность ВПО для снижения риска развития постэкстубационной гипоксемической ОДН по сравнению с НПО [196].

Можно сделать вывод, что с точки зрения профилактики дыхательных расстройств ВПО и НИВЛ могут быть в равной степени эффективны, однако терапия постэкстубационной гипоксемической ОДН остается неразрешенной проблемой.

Накопление научных данных сменило парадигму исследований в пользу сравнения эффективности ВПО и НИВЛ у пациентов в раннем постэкстубационном периоде. Более того, в

последние годы появились работы, которые сравнили сочетанное применение НИВЛ и ВПО с раздельным использованием ВПО.

В исследовании F. Stéphan с соавт. среди кардиохирургических пациентов, которым требовалась продленная ИВЛ вследствие не пройденного теста спонтанного дыхания или неудачной экстубации, при непрерывном проведении ВПО или масочной НИВЛ сеансами по 4 часа в сутки реинтубация потребовалась 21% и 21,9% пациентов, без существенных различий в летальности [171]. Post-hoc анализ этого исследования продемонстрировал схожую эффективность масочной НИВЛ и ВПО среди кардиохирургических пациентов с ожирением [172]. Аналогичные данные были продемонстрированы и А. А. Еременко с соавт. у кардиохирургических пациентов с постэкстубационной ОДН. Было отмечено схожее влияние обоих методов РП на оксигенирующую и вентиляционную функции легких, что еще раз продемонстрировало их преимущество, по сравнению с НПО [11]. G. Hernández с соавт. так же показали схожую клиническую эффективность НИВЛ и ВПО среди пациентов высокого риска повторной интубации. При этом частота реинтубаций была схожей (19,1% и 22,8%). В то же время у пациентов в условиях НИВЛ чаще развивалась постэкстубационная ОДН по сравнению с ВПО (39,8% и 26,9%), а у 42,9% пациентов были выявлены отрицательные эффекты масочной вентиляции (авторами не указано, какие конкретно) [98].

Разнообразие факторов риска повторной интубации способствовало выделению наиболее уязвимой подгруппы пациентов. Наличие любых 4 и более факторов одновременно свидетельствует об очень высоком риске реинтубации, что говорит в пользу тщательного выбора метода не инвазивной РП. В исследовании G. Hernández с соавт. у данного контингента пациентов было продемонстрировано снижение частоты реинтубации и длительности лечения в ОР при применении масочной НИВЛ с активным увлажнением по сравнению с ВПО (23,3% и 38,8%; 9,5 и 12,5 суток). Однако, толерантность и дискомфорт пациентов в условиях НИВЛ были выше, а время до повторной интубации в условиях НИВЛ существенно отличалось по сравнению с ВПО (27 и 10 часов), что может указывать на задержку реинтубации [99].

Единственным на сегодняшний день исследованием, в котором сравнивали клиническую эффективность сочетанного использования масочной НИВЛ и ВПО с раздельным использованием ВПО, является РКИ, выполненное А. W. Thille с соавт. Сочетание НИВЛ и ВПО продемонстрировало преимущества у пациентов высокого риска реинтубации и имеющимися признаками гиперкапнической дыхательной недостаточности [179]. Первый post hoc анализ этого исследования, включавший в себя 146 пациентов с гипоксемической ОДН de novo в ранние сроки после экстубации показал схожие результаты при сравнении методов неинвазивной РП. Частота реинтубаций через 48 часов в условиях ВПО или сочетании ее с НИВЛ среди данного контингента пациентов была схожей (52%, n=32, и 44%, n=37). То же самое касается и

летальности на 28 сутки: 29% (n=18) погибших пациентов при использовании ВПО и 18% (n=15) при сочетании ВПО и НИВЛ. Это свидетельствует о возможности терапевтического использования масочной НИВЛ, несмотря на уже имеющиеся данные о ее низкой эффективности в лечении постэкстубационной ОДН [180]. Последующий *post hoc* анализ того же РКИ продемонстрировал существенную эффективность сочетания ВПО и НИВЛ по сравнению с ВПО, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Чередование ВПО и НИВЛ значимо снижало частоту повторных реинтубаций на 7 сутки у этого контингента пациентов по сравнению с ВПО (7% и 20%), а также летальность в ОР (2% и 9%) [181].

Представленные данные показывают, что единая стратегия использования неинвазивной РП в раннем постэкстубационном периоде отсутствует. Наиболее уязвимой категорией являются пациенты высокого риска повторной интубации, и у них роль и ВПО, и НИВЛ противоречива. Несмотря на отсутствие доказанной эффективности масочной НИВЛ в терапии гипоксемической ОДН, последние данные подтверждают возможность ее использования при инциденте дыхательных расстройств после экстубации. Наконец, эффективность сочетанного использования ВПО и НИВЛ требует дальнейшего изучения у различных групп пациентов для определения наиболее оптимальной тактики неинвазивной РП в раннем постэкстубационном периоде.

#### **1.4.4 Применение ВПО у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ**

Трахеостомия выполняется приблизительно у 10-15% пациентов с гипоксемической ОДН, которым требуется пролонгированная ИВЛ [29]. Среди пациентов высокого риска повторной интубации или при развитии постэкстубационной ОДН частота трахеостомий достигает 30% [152]. Как правило, формирование трахеостомы преследует следующие задачи:

- облегчение процесса прекращения ИВЛ («отлучения» от ИВЛ) посредством снижения потребности в седации и возможности безопасно для пациента проводить сеансы спонтанного дыхания;
- улучшение туалета верхних дыхательных путей;
- увеличение комфорта и безопасности пациента [81].

Тем не менее, наличие трахеостомической канюли определяет одну из наиболее ресурсоемких когорт пациентов в ОР [81]. Лечение пациентов-канюленосителей подразумевает комплексный и мультидисциплинарный подход:

- разработка индивидуальной стратегии отлучения от респиратора;
- регулярная смена трахеостомических канюль и контроль давления в манжете;
- мониторинг разделительной функции гортани для восстановления глотания и речи;
- оптимизация сроков деканюляции [188].

Особенные трудности при отлучении от респиратора возникают у пациентов-канюленосителей, которым в условиях ИВЛ (как правило пролонгированной) была выполнена трахеостомия, и они по разным причинам не могут быть деканюлированы в ближайшее время. У этих пациентов значительно увеличивается риск развития вентилятор-ассоциированного трахеобронхита и вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), внелегочных гнойно-септических и прочих осложнений [183]. Как следствие, растут продолжительность РП и лечения в ОР, экономические затраты и летальность [68, 109].

Общепринятой тактикой отлучения от респиратора пациентов-канюленосителей остается сочетанное применение режимов ВВЛ и сеансов самостоятельного дыхания с использованием НПО и постепенным снижением интенсивности РП (снижение фракции кислорода, уровня поддержки давлением, ПДКВ и т. д.). Альтернативой ему является протокол раннего прекращения вентиляции с поэтапным увеличением времени без ИВЛ. Оба алгоритма отлучения от ИВЛ достаточно продолжительны – в среднем 16 суток при пролонгированной ВВЛ и 11 суток при раннем прекращении ИВЛ [108]. Оба алгоритма далеко не совершенны, так как не учитывают индивидуальных особенностей пациента, состояние его нейрореспираторного драйва, кондиционирование воздушно-газовой смеси. При раннем прекращении ИВЛ не учитывается рост работы дыхания с увеличением дискомфорта пациента в условиях дыхания через канюлю с ограниченным внутренним диаметром; кроме этого, в условиях НПО увлажнение и согревание вдыхаемой смеси сильно отличается от должного уровня. Наконец, подключение теплообменного фильтра к канюле так же может увеличивать работу дыхания и анатомическое мертвое пространство за счет собственного внутреннего объема.

С появлением в рутинной практике ВПО появились исследования, посвященные изучению ее клинической эффективности у пациентов-канюленосителей. Однако, на сегодняшний день данные в литературе представлены ограничено и кардинально отличаются друг от друга.

Следует отметить, что в условиях применения ВПО через носовые канюли и трахеостомический коннектор имеются различия в биомеханике дыхания. Основной причиной представляется открытая конфигурация трахеостомической гарнитуры, которая сообщается с окружающей средой и имеет только защитный пластиковый кожух полусферической формы для защиты медицинского персонала от бронхиального секрета пациента. Еще одним фактором в условиях канюленосительства является отсутствие сопротивления носоглотки, которое вносит существенный вклад в создание положительного давления. Поэтому при дыхании через трахеостомическую канюлю положительное давление будет меньше [143]. По причине выключения носоглотки из процесса дыхания, вероятно, будет отсутствовать и эффект увеличения  $FiO_2$  в трахее, хорошо изученный при применении ВПО с носовыми канюлями [52].

Таким образом, наиболее вероятными механизмами эффективности ВПО у пациентов-канюленосителей являются:

- генерация небольшого положительного давления, направленная на преодоление сопротивления канюли и оптимизацию инспираторного усилия;
- возможность поддержания  $FiO_2$  в широком диапазоне значений;
- кондиционирование дыхательной смеси.

На основании этого, после разъединения с респиратором у пациентов должна быть компенсирована работа дыхания и активность нейрореспираторного драйва, что в итоге должно поддерживать оксигенирующую и вентиляционную функции легких на адекватном уровне. Однако, первые перекрестные исследования не подтвердили этой гипотезы.

По данным Т. Stripoli с соавт., среди пациентов-канюленосителей с различными нарушениями нейрореспираторного драйва (на фоне декомпенсации ХОБЛ, субарахноидального кровоизлияния, аноксической комы или политравмы) при использовании ВПО по сравнению с НПО, не было обнаружено изменений работы дыхания на основании мониторинга электрической активности диафрагмы и внутрипищеводного давления. Влияние на оксигенирующую и вентиляционную функции легких (на основании  $P_aO_2/FiO_2$ ,  $P_aCO_2$ , ЧДД) так же оказалось не значимым [173]. В другом исследовании был продемонстрирован значимый рост работы дыхания в условиях ВПО и НПО по сравнению с ВВЛ, а существенных различий между ВПО и НПО выявлено не было [119]. Основным недостатком этих исследований является короткий период наблюдения (30 минут – 1 час) и небольшая выборка, представленная пациентами с неоднородными нозологиями.

Согласно результатам других исследований, были обнаружены различия в эффективности ВПО и НПО в краткосрочном периоде. По данным А. Corley с соавт., уже через 15 минут использования ВПО с трахеостомической гарнитурой, среднее давление в дыхательных путях было выше по сравнению с НПО, а соотношение  $SpO_2/FiO_2$  было выше уже спустя 5 минут. Более того, при использовании ВПО было возможно применение более низкого  $FiO_2$  [56]. Среди пациентов, уже отлученных от ИВЛ (продолжительность спонтанного дыхания более 24 последовательных часов), D. Natalini с соавт. установили ряд существенных отличий ВПО и НПО. В первую очередь, в условиях ВПО  $P_aO_2/FiO_2$  был значимо выше по сравнению с НПО. Рост  $P_aO_2/FiO_2$  и снижение ЧДД были прямо пропорциональны скорости потока. Ряд изменений был выявлен и при сравнении прессометрического мониторинга в трахее. При использовании ВПО пиковое и среднее давления были существенно выше при скорости потока 50 л/мин по сравнению с НПО. Наиболее важным открытием было снижение инспираторного усилия в условиях ВПО, которое выражалось в отрицательном пиковом инспираторном давлении, эффект проявлялся уже с минимальных значений скорости потока [143]. Уменьшение инспираторных усилий

представляется наиболее важным с точки зрения снижения колебаний плеврального давления в течение дыхательного цикла для минимизации риска P-SILI [192].

Отсроченные эффекты применения ВПО у пациентов-канюленосителей остаются малоизученными. Литературные данные об использовании ВПО в качестве способа отлучения от респиратора практически отсутствуют. В единственном исследовании, посвященном оптимизации сроков деканюляции на основании количества санаций трахеобронхиального дерева, ВПО применялась уже после прекращения ИВЛ [100]. Так же в литературе описаны 2 успешных клинических случая отлучения от респиратора двух пациентов с тяжелой пневмонией (стрептококковой и аспирационной) с ранней инициацией ВПО. РП этим пациентам на этапе отлучения проводилась посредством чередования ВПО и ВВЛ. Прессометрический мониторинг продемонстрировал рост давления в трахее, прямо пропорциональный скорости потока, и снижение инспираторных усилий [138].

Не изучено и влияние ВПО и кондиционирования дыхательной смеси на развитие легочных гнойно-септических осложнений у пациентов-канюленосителей. Как известно, персистирующие вентилятор-ассоциированные инфекции верхних и нижних дыхательных путей увеличивают продолжительность ИВЛ и напрямую влияют на риск летального исхода [129, 164]. Поэтому представляется крайне важным обеспечить надежное увлажнение и согревание дыхательной смеси у пациентов-канюленосителей для восстановления функционирования местного иммунитета. По данным P. Twose с соавт., использование ВПО у пациентов-канюленосителей после челюстно-лицевых хирургических вмешательств позволило избежать развития легочных осложнений по сравнению с НПО [184]. Однако роль влияния ВПО на вероятность присоединения легочных гнойно-септических осложнений у пациентов на этапе прекращения ИВЛ требует дальнейшего изучения.

Таким образом, эффективность ВПО у пациентов-канюленосителей остается актуальной проблемой. Противоречивые данные о физиологических механизмах ВПО у данного контингента пациентов, крайне ограниченные научные данные о возможности ее применения в качестве способа прекращения ИВЛ и о влиянии на развитие легочных осложнений свидетельствуют о необходимости изучения клинической эффективности этого метода РП как на ранних, так и отсроченных этапах отлучения от респиратора.

Суммируя вышеизложенное, на сегодняшний день в вопросах использования неинвазивной РП при лечении пациентов с гипоксемической ОДН сохраняется ряд нерешенных проблем:

- отсутствуют данные о клинической эффективности сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО у разного контингента пациентов при манифестации гипоксемической ОДН;

- несмотря на имеющиеся литературные данные, требуется продолжение изучения предикторов интубации трахеи;

- отсутствуют убедительные данные о клинической эффективности сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО при лечении гипоксемической ОДН в раннем постэкстубационном периоде;

- отсутствуют данные об оптимальной тактике применения неинвазивной РП в раннем постэкстубационном периоде;

- отсутствуют данные о клинической эффективности ВПО у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Данная работа является одноцентровым проспективным когортным рандомизированным исследованием и основана на оптимизации неинвазивной РП у пациентов на разных этапах лечения гипоксемической ОДН. Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 3 от 15 мая 2023 года). Исследование проводилось в отделении анестезиологии-реанимации № 32 Центра анестезиологии-реанимации ГБУЗ г. Москвы ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы.

Общими критериями включения были:

- наличие гипоксемической острой дыхательной недостаточности;
- подписанное информированное согласие пациентом (или его родственниками, если пациент не мог изъявить свою волю) на участие в исследовании.

Критериями невключения были:

- терминальная стадия неизлечимых заболеваний;
- исходная патология легких (хроническая бронхообструктивная болезнь легких, рак легкого) как причина развития ОДН;
- беременность;
- отказ от участия в исследовании.

Всего в исследование был включен 191 пациент. Пациенты в исследовании в зависимости от этапа лечения были распределены на три группы (рис. 1):

- в группе А (n=77) изучали клиническую эффективность сочетанного использования масочной НИВЛ и ВПО у пациентов при манифестации гипоксемической ОДН;
- в группе В (n=64) изучали клиническую эффективность сочетанного использования масочной НИВЛ и ВПО у пациентов в раннем постэкстубационном периоде;
- в группе С (n=50) изучали клиническую эффективность ВПО у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ.

В каждой группе пациенты рандомизировано с использованием генератора случайных чисел были распределены по подгруппам, в которых РП проводилась в соответствии с разработанным протоколом (представлен в п. 2.3). Во всех группах регистрация клинических и лабораторных показателей проводилась поэтапно: 0-й этап – до начала исследования; 1-й этап – через 1 и 6 часов после начала исследования; 2-й этап – через 1, 2, 3, 5 и 7 суток, соответственно.

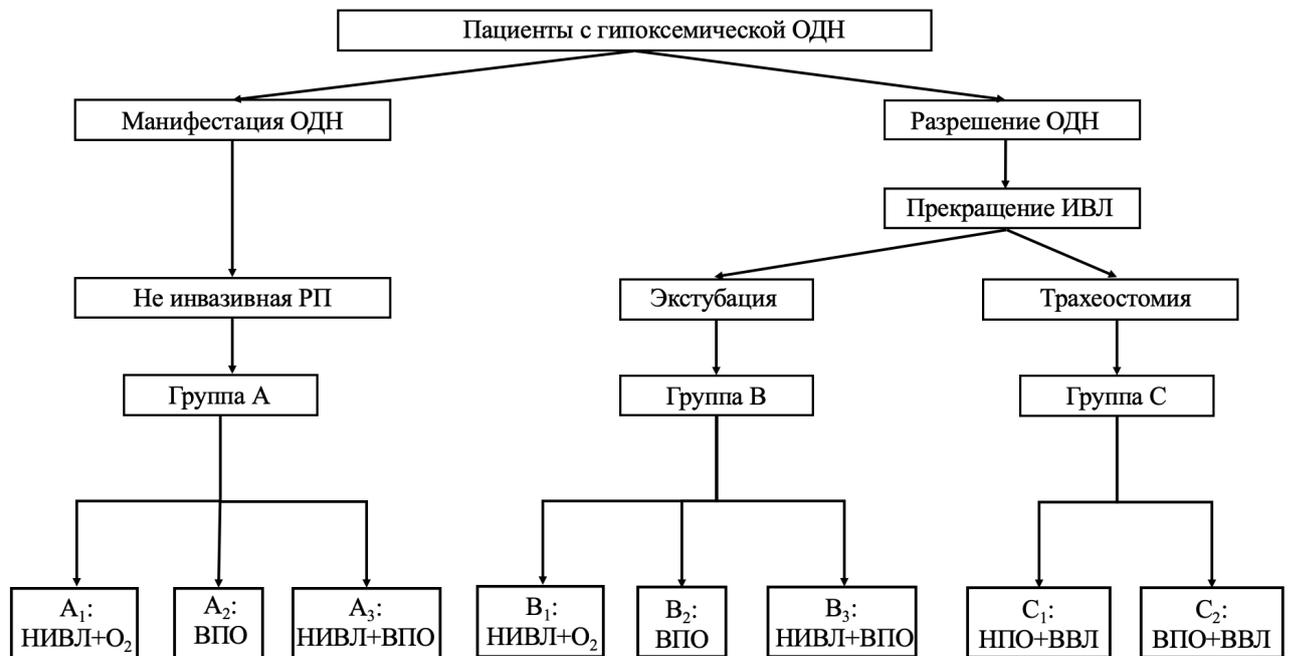


Рисунок 1. Схема включения в группы и распределения по подгруппам пациентов в исследовании

**Группа А:** клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания у пациентов с манифестацией гипоксемической ОДН

**Критерии включения:**  $P_{aO_2}/FiO_2 < 300$  мм рт. ст.,  $SpO_2 < 90\%$  при дыхании атмосферным воздухом, ЧД  $> 20$ /мин, переносимость масочной НИВЛ.

**Критерии исключения:** клиническая картина прогрессирующего шока, полиорганной недостаточности, нарушение уровня сознания (менее 12 баллов по шкале ком Глазго), непереносимость или наличие противопоказаний для НИВЛ, необходимость немедленной интубации трахеи и проведения ИВЛ.

В группу А включено 77 пациентов, которые были распределены на 3 подгруппы. После рандомизации по подгруппам РП проводили:

- **подгруппа А<sub>1</sub>:** сеансы масочной НИВЛ, между которыми проводилась НПО;
- **подгруппа А<sub>2</sub>:** ВПО непрерывно в течение всего времени исследования;
- **подгруппа А<sub>3</sub>:** сеансы масочной НИВЛ, между которыми проводилась ВПО.

На 0-м этапе проводилась оценка тяжести состояния пациентов по шкалам APACHE-II, ISS (у пациентов с сочетанной травмой) и SOFA. Оценка по шкале SOFA проводилась ежедневно. Регистрация лабораторных (оксиметрия артериальной крови) и клинических (САД, ЧСС, ЧДД, уровень сознания) показателей проводилась последовательно на 0-м, 1-м и 2-м этапах. В ходе исследования фиксировали частоту интубаций трахеи, развития НП, продолжительность лечения в ОР и госпитализации, летальность. Пациентам, которых перевели на ИВЛ регистрировали тяжесть повреждения легких по шкале Мюррея (LIS – Lung Injury Score), длительность проводимой вентиляции и частоту развития НП.

**Группа В: клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания у пациентов в раннем постэкстубационном периоде**

**Критерии включения:** продолжительность ИВЛ более 24 часов, успешное прохождение теста спонтанного дыхания перед экстубацией, сохраняющаяся клиническая и лабораторная картина ОДН после экстубации.

**Критерии исключения:** острое нарушение мозгового кровообращения как основная причина продленной ИВЛ, непереносимость или наличие противопоказаний для проведения масочной НИВЛ, отрицательный тест спонтанного дыхания перед экстубацией.

В группу В включено 64 пациента, которые были распределены на 3 подгруппы. После рандомизации по подгруппам и экстубации РП проводили:

- **подгруппа В<sub>1</sub>:** сеансы масочной НИВЛ, между которыми проводилась НПО;
- **подгруппа В<sub>2</sub>:** ВПО непрерывно в течение всего времени исследования;
- **подгруппа В<sub>3</sub>:** сеансы масочной НИВЛ, между которыми проводилась ВПО.

На 0-м этапе проводилась оценка тяжести состояния пациентов по шкалам APACHE-II, ISS (у пациентов с сочетанной травмой) и SOFA. В последующем оценка по шкале SOFA проводилась ежедневно. Регистрация лабораторных (оксиметрия артериальной крови) и клинических (САД, ЧСС, ЧДД, уровень сознания) показателей проводилась последовательно на 0-м, 1-м и 2-м этапах. В ходе исследования фиксировали частоту повторных интубаций трахеи, продолжительность лечения в ОР и госпитализации, летальность. Интубированным пациентам в условиях ИВЛ регистрировали тяжесть повреждения легких по шкале Мюррея (LIS), длительность проводимой вентиляции.

**Группа С: клиническая эффективность ВПО у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ**

**Критерии включения:** восстановление ясного сознания и регресс неврологического дефицита, успешное прохождение теста спонтанного дыхания перед прекращением ИВЛ.

**Критерии исключения:** наличие торакоабдоминального асинхронизма и/или значимых асинхроний, церебральная недостаточность, грубый неврологический дефицит.

В группу С включено 50 пациентов, которые были распределены на 2 подгруппы. Прекращение ИВЛ («отлучение от респиратора») после рандомизации проводили:

- **подгруппа С<sub>1</sub>:** сеансы спонтанного дыхания с использованием кислорода с низким потоком (0-15 л/мин), подключенного к стандартному тепловлагообменному фильтру;
- **подгруппа С<sub>2</sub>:** сеансы спонтанного дыхания с использованием ВПО.

Оценку тяжести состояния пациентов проводили при поступлении в отделение и перед началом исследования по шкалам APACHE II, SOFA, ISS (у пациентов с сочетанной травмой). Оценка по шкале SOFA проводилась ежедневно. Регистрация лабораторных (оксиметрия

артериальной крови) и клинических (САД, ЧСС, ЧДД, уровень сознания) показателей проводилась последовательно на 0-м, 1-м и 2-м этапах. На 2-м этапе фиксировали продолжительность сеансов спонтанного дыхания (часов в сутки). В ходе исследования фиксировали частоту развития внелегочных осложнений, частоту НП перед началом исследования и в процессе его проведения (по шкале CPIS), частоту успешных и неэффективных случаев отлучения от респиратора, продолжительность лечения в ОР и госпитализации, летальность.

## 2.2 Общая характеристика клинических наблюдений

### 2.2.1 Характеристика пациентов в группе А

В подгруппу А<sub>1</sub> были включены 27, в подгруппу А<sub>2</sub> – 23, в подгруппу А<sub>3</sub> – 27 пациентов, соответственно, из них 54 мужчины (70,1%), 23 женщины (29,9%). Возраст пациентов составлял  $46,8 \pm 11,8$  лет. Индекс массы тела среди всех пациентов в среднем был  $25,84 \pm 3,93$  кг/м<sup>2</sup>. Основными причинами поступления пациентов в ОР были: тяжелая сочетанная травма (включая тупую травму грудной клетки), абдоминальный сепсис после экстренного или планового хирургического вмешательства, панкреонекроз. Распределение пациентов по полу, возрасту и основному диагнозу представлено в таблице 3.

Среди пациентов с диагнозом «Тяжелая сочетанная травма» (n=39) множественные переломы ребер были диагностированы у 15 (38,5%) пациентов.

Таблица 3.

*Распределение пациентов по возрастным группам, полу и основному диагнозу*

Диагноз	Возрастная группа (лет), пол					
	19-35		36-50		51-75	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Тяжелая сочетанная травма	9	1	17	4	7	1
Абдоминальный сепсис	0	0	3	3	6	8
Острый деструктивный панкреатит	1	1	8	0	3	5
ВСЕГО	10	2	28	7	16	14

У 44 пациентов (57,1%) имелась сопутствующая патология. Наиболее распространенными являлись артериальная гипертензия и сахарный диабет. Частота коморбидных патологий обобщена в таблице 4.

Таблица 4.

Частота сопутствующей нозологии у пациентов в группе А

Сопутствующая патология	Количество пациентов	%
Артериальная гипертензия	15	34,1
Сахарный диабет	12	27,3
Ишемическая болезнь сердца	10	22,7
Хроническая болезнь почек	7	15,9
<b>ВСЕГО</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

Основная клиническая характеристика степени тяжести пациентов представлена в таблице 5. После распределения по подгруппам пациенты по тяжести состояния значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 5.

Клиническая характеристика пациентов перед началом исследования ( $n=77$ ,  $M \pm \sigma$ )

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей
Тяжесть состояния по шкале APACHE II [баллы]	11,28±3,95
Тяжесть состояния по шкале SOFA при поступлении в ОР [баллы]	4,8±1,54
Тяжесть состояния по шкале SOFA при развитии ОДН [баллы]	3,8±2,04
Тяжесть повреждений по шкале ISS [баллы]	22,13±5,28

Оперативные вмешательства по экстренным показаниям были выполнены 58 (75,3%) пациентам до поступления в ОР. Наиболее часто выполнялись операции на органах брюшной полости, фиксация переломов аппаратами наружной фиксации и симультанные оперативные пособия. Количество и характер оперативных вмешательств представлен в таблице 6.

Таблица 6.

Характер оперативных вмешательств перед поступлением в ОР у пациентов в группе А

Тип вмешательства	Количество пациентов	%
Абдоминальная хирургия	27	46,6
Травматология	11	19
Торакальная хирургия	9	15,4
Симультанные операции	11	19
<b>ВСЕГО</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

На момент поступления в отделение реанимации 47 (61%) пациентам проводилась ИВЛ, продолжительность которой составила в среднем  $12 \pm 6,03$  часов и не превышала 1 суток. На

момент экстубации 100% пациентов не имели признаков ОДН. Сроки развития гипоксемической ОДН составляли в среднем  $2,17 \pm 0,97$  суток от момента поступления.

При манифестации гипоксемической ОДН у всех пациентов имелись схожие лабораторные и клинические показатели газообмена и системной гемодинамики, значения которых представлены в таблице 7. У пациентов, которым проводилась коррекция системной гемодинамики в/в инфузией симпатомиметиков, препаратом выбора был Норадrenalин в дозировке 0,1-0,4 мкг/кг/мин. Показатели газообмена, вентиляции и системной гемодинамики у пациентов после распределения по подгруппам значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 7.

*Характеристика состояния газообмена и системной гемодинамики у обследованных пациентов группы А (n=77, M±σ)*

Показатель [ед. измерения]	Значения показателей
SpO <sub>2</sub> [%]	87,6±2,88
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	236,39±20,63
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	43,43±6,93
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	23,32±2,34
САД [мм рт. ст.]	88,62±10,7
ЧСС [уд/мин]	92,06±16,09
Симпатомиметики [n (%)]	35 (45,5)

При развитии ОДН всем пациентам выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Рентгенологическая картина у пациентов с сочетанной травмой и абдоминальным сепсисом проявлялась одно- или двусторонней инфильтрацией в отдельных легочных полях или диффузно при сохранной прозрачности легочного фона, в то время как у пациентов с панкреонекрозом регистрировали двусторонние инфильтраты при обедненной прозрачности легочного фона. Клинические и лабораторные показатели гипоксемической ОДН у 74 пациентов соответствовали ОРДС легкой степени тяжести, и у 3 пациентов – ОРДС умеренной тяжести, согласно Берлинской классификации [34].

Пациентам с абдоминальным сепсисом, панкреонекрозом, а также травматическим повреждением органов брюшной полости выполняли измерение внутрибрюшного давления (ВБД). Внутрибрюшная гипертензия при развитии ОДН наблюдалась у 31 (40,3%) пациента. Распределение пациентов в зависимости от степени внутрибрюшной гипертензии представлено в таблице 8 [9].

Количество пациентов группы А с различной степенью внутрибрюшной гипертензии

Степень внутрибрюшной гипертензии	Количество пациентов [n (%)]
1-я	20 (64,5)
2-я	10 (32,3)
3-я	1 (3,2)

Всем пациентам проводилась комплексная интенсивная терапия, которая включала в себя сбалансированную инфузионно-трансфузионную, антибактериальную, антисекреторную, антикоагулянтную терапию. Применяли комплексную анальгезию, в том числе с использованием регионарных методик. При отсутствии противопоказаний в ранние сроки проводили энтеральное питание с последующим переходом на стандартные варианты больничных диет. Парентеральное питание применяли при наличии противопоказаний к энтеральному питанию.

### 2.2.2 Характеристика пациентов в группе В

В подгруппу В<sub>1</sub> были включены 21, в подгруппу В<sub>2</sub> – 21, в подгруппу В<sub>3</sub> – 22 пациента, соответственно, из них 44 мужчины (68,8%), 20 женщин (31,2%). Возраст пациентов составил 53,7±13,1 лет. Индекс массы тела среди всех пациентов в среднем составил 28,07±4,89 кг/м<sup>2</sup>. Продолжительность ИВЛ на момент включения в исследование составляла 83,03±49,9 часов и после рандомизации по подгруппам не различалась (p > 0,05). Распределение пациентов по полу, возрасту и основному диагнозу представлено в таблице 9.

Среди пациентов с диагнозом «Тяжелая сочетанная травма» (n=22) множественные переломы ребер были диагностированы у 14 (63,6%) пациентов.

Распределение пациентов по возрастным группам, полу и основному диагнозу

Диагноз	Возрастная группа (лет), пол					
	19-35		36-50		51-75	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Тяжелая сочетанная травма	5	0	5	0	7	5
Абдоминальный сепсис	1	0	1	1	12	7
Внебольничная пневмония	3	0	2	1	4	4
Медиастинит	0	0	1	0	3	2
ВСЕГО	9	0	9	2	26	18

У 50 пациентов (78,1%) имелась сопутствующая патология. Наиболее распространенными были ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Частота коморбидных патологий обобщена в таблице 10.

Таблица 10.

*Частота сопутствующей нозологии у пациентов в группе В*

Сопутствующая патология	Количество пациентов	%
Артериальная гипертензия	13	36
Сахарный диабет	8	16
Ишемическая болезнь сердца	25	20
Хроническая болезнь почек	4	28
ВСЕГО	50	100

Основная клиническая характеристика степени тяжести пациентов представлена в таблице 11. После распределения по подгруппам пациенты по тяжести состояния значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 11.

*Клиническая характеристика пациентов перед началом исследования (n=64, M±σ)*

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей
Тяжесть состояния по шкале APACHE II при поступлении в ОР [баллы]	15,5±4,21
Тяжесть состояния по шкале APACHE II перед экстубацией [баллы]	11,4±4,72
Тяжесть состояния по шкале SOFA при поступлении в ОР [баллы]	7,1±1,65
Тяжесть состояния по шкале SOFA перед экстубацией [баллы]	5,3±1,36
Тяжесть повреждений по шкале ISS [баллы]	23,32±3,75
Тяжесть повреждения легких LIS [баллы]	1,72±0,32

При сравнительной оценке тяжести состояния пациентов выделили подгруппу пациентов высокого риска реинтубации согласно следующим критериям:

- возраст 65 лет и более;
- сопутствующая кардиальная патология (дисфункция левого желудочка, вне зависимости от причины, или ИБС в анамнезе, или постоянная форма фибрилляции предсердий);
- ослабленный кашлевой толчок, трудности с самостоятельной эвакуацией мокроты;
- APACHE II более 12 баллов в день экстубации;
- продолжительность ИВЛ более 7 суток [66, 113, 176, 185].

При соответствии одному и более критериям пациента относили к подгруппе высокого риска. Подгруппе низкого риска соответствовали 20 (31,3%) пациентов, подгруппе высокого риска – 44 (68,7%) пациентов, соответственно. Распределение пациентов в зависимости от соответствия критериям риска реинтубации представлено в таблице 12.

Таблица 12.

*Количество пациентов подгруппы высокого риска (n=44), соответствующих критериям риска повторной интубации*

<b>Критерий</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>%</b>
Возраст 65 лет и более	15	34,1
Сопутствующая кардиальная патология	32	72,7
Трудности с откашливанием	13	29,5
АРАСНЕ II более 12 баллов	31	70,5
Продолжительность ИВЛ более 7 суток	2	4,5
Соответствие 2 и более критериям	25	56,8

Количество пациентов высокого риска реинтубации в каждой подгруппе было сопоставимым: в подгруппе В<sub>1</sub> – 13, В<sub>2</sub> – 16, В<sub>3</sub> – 15 пациентов, соответственно.

Оперативные вмешательства по экстренным показаниям были выполнены 51 (79,7%) пациентам до поступления в ОР. Наиболее часто выполнялись операции на органах брюшной полости и грудной клетки. Количество и характер оперативных вмешательств представлен в таблице 13.

Таблица 13.

*Характер оперативных вмешательств перед поступлением в ОР у пациентов в группе В*

<b>Тип вмешательства</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>%</b>
Абдоминальная хирургия	23	45,1
Травматология	9	17,6
Торакальная хирургия	10	19,7
Симультанные операции	9	17,6
<b>ВСЕГО</b>	<b>51</b>	<b>100</b>

Перед началом исследования у всех пациентов имелись схожие лабораторные и клинические показатели газообмена и системной гемодинамики, значения которых представлены в таблице 14. У пациентов, которым проводилась коррекция системной гемодинамики в/в инфузией симпатомиметиков, препаратом выбора был Норэдреналин в дозировке 0,1-0,4 мкг/кг/мин. Показатели газообмена, вентиляции и системной гемодинамики у пациентов после распределения по подгруппам значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

*Характеристика состояния газообмена и системной гемодинамики у обследованных пациентов группы В перед экстубацией (n=64, M±σ)*

Показатель [ед. измерения]	Значения показателей
SpO <sub>2</sub> [%]	95,77±1,99
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	318,41±38,16
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	38,45±4,23
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	18,75±3,43
САД [мм рт. ст.]	77,13±6,92
ЧСС [уд/мин]	91,94±16,78
Симпатомиметики [n (%)]	45 (70,3)

До экстубации всем пациентам в полной мере была проведена коррекция волемического и метаболического статуса. У пациентов с клиничко-лабораторной картиной геморрагического шока была достигнута коррекция гомеостаза, уровень гемоглобина составлял более 70 г/л. Таким образом, проводимая комплексная интенсивная терапия перед началом исследования включала в себя преимущественно антибактериальную, антисекреторную, антикоагулянтную терапию, комплексную анальгезию, а также зондовое энтеральное питание. Парентеральное питание проводилось только при наличии противопоказаний к энтеральному питанию. Для адекватного проведения респираторной поддержки после экстубации назогастральный зонд удаляли, с последующим переходом на сиппинг и, в дальнейшем, на стандартные варианты больничных диет.

### 2.2.3 Характеристика пациентов в группе С

В подгруппы С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub> были включены по 25 пациентов, из них 36 (72%) мужчин и 14 (28%) женщин. Возраст пациентов составил 46,6±14,2 лет. Продолжительность ИВЛ на момент включения в исследование была 8,68±3,83 суток. Основные причины поступления, распределение пациентов по полу и возрасту представлены в таблице 15.

У 48 (96%) пациентов трахеостомия выполнялась хирургическим способом, у 2 (4%) пациентов – пункционно-дилатационным методом. Операция выполнялась в среднем на 4 сутки.

Распределение пациентов по возрастным группам, полу и основному диагнозу

Диагноз	Возрастная группа (лет), пол					
	19-35		36-50		51-73	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Черепно-мозговая травма	2	0	3	0	1	1
Тяжелая сочетанная травма	3	2	6	1	4	0
Абдоминальный сепсис	0	0	0	0	4	4
Двусторонняя полисегментарная пневмония	1	2	4	1	4	3
Токсическая энцефалопатия	2	0	2	0	0	0
ВСЕГО	8	4	15	2	13	8

Основная клиническая характеристика степени тяжести пациентов при поступлении в ОР представлена в таблице 16. После распределения по подгруппам пациенты по тяжести состояния значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 16.

Клиническая характеристика пациентов при поступлении в ОР ( $n=50$ ,  $M \pm \sigma$ )

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей
Тяжесть состояния по шкале APACHE II [баллы]	20,34±5,99
Тяжесть состояния по шкале SOFA [баллы]	8,72±2,77
Тяжесть повреждений по шкале ISS (Injury severity score) [баллы]	29,22±11,52
Тяжесть повреждений по шкале RTS (Revised trauma score) [баллы]	5,63±1,03
Тяжесть повреждения легких LIS [баллы]	1,37±0,71

Перед отлучением от ИВЛ у всех пациентов имелись схожие лабораторные и клинические показатели газообмена и системной гемодинамики, значения которых представлены в таблице 17. У пациентов, которым проводилась коррекция системной гемодинамики в/в инфузией симпатомиметиков, препаратом выбора был Нордреналин в дозировке 0,1-0,3 мкг/кг/мин. Показатели газообмена, вентиляции и системной гемодинамики у пациентов после распределения по подгруппам значимо не отличались ( $p > 0,05$ ).

*Характеристика показателей газообмена и системной гемодинамики у обследованных пациентов группы С (n=50, M±σ)*

<b>Показатели [единицы измерения]</b>	<b>Значения показателей</b>
SpO <sub>2</sub> [%]	98±1,25
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	356,43±42,13
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	37,1±6,15
ЧД [мин <sup>-1</sup> ]	20,22±2,41
САД [мм рт. ст.]	92,28±11,19
ЧСС [уд/мин]	80,72±9,42
Доля пациентов, получающих симпатомиметики [%]	48

Перед исследованием пациентам проводилась комплексная нутритивная поддержка, антибактериальная, антисекреторная и антикоагулянтная терапия. Инфузионная терапия проводилась только по показаниям, для коррекции электролитных нарушений. Энтеральное питание осуществляли через назогастральный или назоинтестинальный зонд, при восстановлении глотания и разделительной функции гортани проводили сиппинг. По мере прекращения ИВЛ пациентам начинали проводить комплекс реабилитационных мероприятий с помощью специалистов лечебной физкультуры.

### **2.3 Характеристика проводимой респираторной поддержки в исследовании**

Для проведения респираторной поддержки в исследовании использовали различную аппаратуру:

- низкопоточная оксигенотерапия проводилась через назальные канюли низкого потока или лицевые маски через аппарат Боброва. Поддерживаемая скорость потока 0-15 л/мин;
- высокопоточная оксигенотерапия проводилась через носовые канюли низкого сопротивления или трахеостомический коннектор (Optiflow, Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand) аппаратом AIRVO 2 (Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand). Поддерживаемая скорость потока 10-60 л/мин;
- неинвазивная масочной вентиляция легких проводилась стационарными аппаратами ИВЛ Draeger Evita 4, XL (Draeger, Germany), Hamilton G5 (Hamilton Medical, Switzerland) с программным алгоритмом компенсации потока при утечках;
- для проведения НИВЛ использовались ороназальные маски (Draeger, Germany) или полнолицевые маски (Philips Respironics);

– ИВЛ проводилась стационарными вентиляторами Draeger Evita 2, 4, XL (Draeger, Germany), Hamilton G5 (Hamilton Medical, Switzerland).

### 2.3.1. Характеристика проводимой респираторной поддержки в группе А

Всем пациентам на момент включения в исследование проводилась НПО. После рандомизации РП инициировали:

- подгруппа А<sub>1</sub>: посредством НИВЛ через ороназальную (Draeger) или полнолицевую (Philips Respironics) маски. Между сеансами НИВЛ пациентам проводилась НПО;
- подгруппа А<sub>2</sub>: посредством ВПО через носовые канюли Optiflow (Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand). ВПО проводилась пациентам в течение всего времени исследования;
- подгруппа А<sub>3</sub>: посредством НИВЛ через различные типы масок. Между сеансами НИВЛ пациентам проводилась ВПО.

Параметры НИВЛ в подгруппах А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub> устанавливали. Уровень поддержки давлением устанавливали до достижения ДО 6-8 мл/кг идеальной массы тела, ПДКВ – в пределах 5-10 см вод. ст., FiO<sub>2</sub> титровали до достижения SpO<sub>2</sub> более 92-94%. Коррекцию параметров вентиляции выполняли по необходимости, в зависимости от клинической картины ОДН, толерантности пациента к проводимой терапии, объема утечек. Продолжительность НИВЛ составляла не менее 6 часов в сутки, количество сеансов и их продолжительность определяли индивидуально, в зависимости от толерантности пациентов и клинической картины ОДН. Среднесуточная продолжительность сеансов НИВЛ в подгруппах А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub> не различалась ( $p > 0,05$ ) и представлена в таблице 18.

Таблица 18.

*Среднесуточная продолжительность НИВЛ в подгруппах А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub>*

Подгруппа	Продолжительность НИВЛ, часов (медиана [межквартильный интервал])		
	1 сутки	2 сутки	3 сутки
А <sub>1</sub>	9 [8; 12]	8 [7; 12]	9 [6; 13]
А <sub>3</sub>	10 [8; 12]	8 [7; 10]	7 [6; 9]

Стартовые параметры ВПО в подгруппах А<sub>2</sub> и А<sub>3</sub> были универсальными: пациентам подавалась увлажненная и согретая (стартовая температура 31°C) воздушно-газовая смесь со стартовой скоростью потока 50 л/мин, которая является наиболее комфортной [133]. Скорость потока при необходимости увеличивали до 60 л/мин. FiO<sub>2</sub> устанавливали на расходомере до достижения SpO<sub>2</sub> > 92%. Принципиально важным являлось дыхание через нос с закрытым ртом для поддержания более высокого положительного давления в дыхательных путях.

При разрешении клинико-лабораторных признаков ОДН в условиях НИВЛ сначала уменьшали  $FiO_2$ , затем снижали поддержку давлением и ПДКВ. В условиях ВПО сначала уменьшали  $FiO_2$ , а затем снижали скорость потока поэтапно на 20 л/мин. Оценку эффективности проводимой РП проводили после каждой коррекции параметров РП, а также ежедневно. Любую РП полностью прекращали при достижении  $SpO_2 > 92\%$  на атмосферном воздухе.

При неэффективности проводимой терапии пациентам выполняли интубацию трахеи и начинали ИВЛ. Показания для интубации трахеи определили согласно следующим критериям:

- $P_aO_2/FiO_2 < 150-200$  мм рт. ст. или ухудшение в условиях ВПО или НИВЛ;
- ЧДД  $> 29-30$  мин<sup>-1</sup> или отсутствие их снижения в условиях ВПО или НИВЛ;
- ДО  $> 9-9,5$  мл/кг в условиях НИВЛ;
- появление или нарастание признаков энцефалопатии;
- нарастающее участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
- обильная бронхорея, невозможность адекватного удаления бронхиального секрета;
- угнетение уровня сознания до сопора и комы (10 и менее баллов по ШКГ);
- нестабильная гемодинамика, рефрактерная к инфузионной терапии и возрастающим дозам симпатомиметиков [32, 33, 80].

ИВЛ в последующем проводили в соответствии с концепцией «безопасной» вентиляции легких с ограничением ДО, не инвертированным соотношением вдох: выдох, настройкой ПДКВ в соответствии показателями биомеханики дыхания и действующими рекомендациями [28].

### **2.3.2. Характеристика проводимой респираторной поддержки в группе В**

Перед экстубацией всем пациентам выполнялся тест спонтанного дыхания согласно принятым рекомендациям [28]. В течение 1 часа проводили ВВЛ в режиме PSV с  $PS < 8$  мбар без коррекции параметров респираторной поддержки. Характеристика параметров РП перед экстубацией приведена в таблице 19. Эти показатели у пациентов после распределения по подгруппам значимо не отличались ( $p > 0,05$ ). При успешном прохождении теста спонтанного дыхания пациента экстубировали и сразу начинали неинвазивную РП.

Параметры респираторной поддержки перед прекращением ИВЛ у пациентов в группе В (n=64,  $M \pm \sigma$ )

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей
Уровень поддержки давлением [мбар]	4,98±1,99
ПДКВ [мбар]	5,14±0,79
FiO <sub>2</sub> [%]	37,19±6,16
Индекс Тобина [ЧДД/мин/л]	61,03±8,41

РП инициировали следующим образом:

- подгруппа В<sub>1</sub>: посредством НИВЛ через ороназальную или полнолицевую маски.

Между сеансами НИВЛ пациентам проводилась НПО;

- подгруппа В<sub>2</sub>: посредством ВПО через носовые канюли. ВПО проводилась пациентам в течение всего времени исследования;

- подгруппа В<sub>3</sub>: посредством НИВЛ через различные типы масок. Между сеансами НИВЛ пациентам проводилась ВПО.

Параметры НИВЛ и ВПО в подгруппах В<sub>1</sub> и В<sub>3</sub> устанавливали аналогично таковым в группе А. Коррекция параметров НИВЛ, продолжительность и количество сеансов было аналогично группе А.

При разрешении клинико-лабораторных признаков ОДН в условиях НИВЛ сначала уменьшали FiO<sub>2</sub>, затем снижали поддержку давлением и ПДКВ. В условиях ВПО сначала уменьшали FiO<sub>2</sub>, а затем снижали скорость потока поэтапно на 20 л/мин. Оценку эффективности проводимой РП проводили после каждой коррекции параметров РП, а также ежедневно. Любую РП полностью прекращали при достижении SpO<sub>2</sub> > 92% на атмосферном воздухе.

При неэффективности проводимой РП проводили повторную интубацию трахеи и возобновляли ИВЛ. Показания к реинтубации были аналогичны таковым в группе А.

### 2.3.3. Характеристика проводимой респираторной поддержки в группе С

Перед началом исследования всем пациентам проводили тест спонтанного дыхания, заключающийся в проведении ВВЛ в режиме PSV с минимально достаточными для пациента параметрами РП (величина PS 6-9 мбар, ПДКВ 5-7 мбар) в течение определенного времени [108]. Для успешного прохождения теста спонтанного дыхания необходимо было соответствие следующим критериям:

- толерантность пациента к установленным параметрам РП;
- вентиляция с установленными параметрами РП в течение 12 часов;

– индекс быстрого поверхностного дыхания (индекс Тобина) менее 70 ЧДД/мин/л перед первым сеансом отлучения [26].

Характеристика параметров респираторной поддержки у пациентов группы С перед прекращением ИВЛ приведена в таблице 20. Данные показатели в подгруппах были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 20.

Параметры респираторной поддержки перед прекращением ИВЛ у пациентов в группе С ( $n=50$ ,  $M \pm \sigma$ )

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей
Уровень поддержки давлением [мбар]	7,2±1,8
ПДКВ [мбар]	5,5±0,7
FiO <sub>2</sub> [%]	36,4±4,3
Индекс Тобина [ЧДД/мин/л]	51,32±8,73

После успешного прохождения теста спонтанного дыхания отлучение от респиратора проводили:

- подгруппа С<sub>1</sub>: посредством НПО с использованием теплообменного фильтра, подключенного к трахеостомической канюле;
- подгруппа С<sub>2</sub>: посредством ВПО с использованием трахеостомического открытого коннектора, соединенного с канюлей.

В подгруппе С<sub>1</sub> поток кислорода на банке Боброва титровали в пределах 5-15 л/мин до достижения целевой SpO<sub>2</sub> 92-96%. Стартовыми параметрами ВПО в подгруппе С<sub>2</sub> были: температура в контуре 37°C, поток 50 л/мин. Скорость потока при необходимости увеличивали до 60 л/мин. FiO<sub>2</sub> устанавливали на расходомере до достижения SpO<sub>2</sub> 92-96%. Дальнейшую регулировку параметров ВПО проводили на основании показателей газообмена.

ВВЛ немедленно возобновляли при появлении жалоб пациента на усталость или диспноэ, или появлении визуальных признаков утомления дыхательной мускулатуры, прогрессирующем нарастании ЧДД, снижении SpO<sub>2</sub> < 90%. Длительность периода спонтанного дыхания определяли у каждого пациента индивидуально, в зависимости от толерантности к проводимой РП.

Успешное отлучение от респиратора определяли как длительность самостоятельного дыхания в течение последовательных 24 часов и более без необходимости возобновления ВВЛ. При успешном прекращении ИВЛ в подгруппе С<sub>1</sub> минимизировали или отключали входящий поток кислорода, в подгруппе С<sub>2</sub> последовательно снижали FiO<sub>2</sub>, скорость потока устанавливали

на 20 л/мин. При отсутствии признаков диспноэ прекращали ВПО и подключали к канюле стандартный теплообменник.

При успешном отлучении от респиратора всем пациентам проводилась оценка возможности деканюляции. Выполняли тест с глотком воды и трахеофибробронхоскопию для оценки подвижности надгортанника и голосовых связок, исключения стеноза трахеи. При успешном восстановлении функции глотания сдували манжету трахеостомической канюли на сутки, после чего пациента деканюлировали. При сохраняющемся нарушении разделительной функции гортани повторный скрининг проводили через 3-5 дней [23].

## **2.4 Лабораторные и инструментальные методы исследования**

Всем пациентам проводился стандартный скрининг, включающий в себя комплекс лабораторных, клинических и инструментальных методов исследования.

### **2.4.1. Анализ газов крови и кислотно-щелочного состояния**

Определение КЩС и газового состава артериальной крови проводили на газоанализаторах Radiometer ABL 800 (Radiometer, Denmark). Оксигенирующую функцию легких вычисляли на основании индекса Горовица ( $P_{aO_2}/FiO_2$ ). Расчет  $FiO_2$  в условиях НПО проводился по схеме, предложенной Р. Гибсоном с соавт. [87].

### **2.4.2. Мониторинг витальных функций**

Оценку сознания проводили по шкале ком Глазго. При развитии энцефалопатии, а также в условиях медикаментозной седации, состояние пациентов регулярно оценивали по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS). Измерение неинвазивного АД с вычислением САД, мониторинг ЧСС на основании анализа одноканальной ЭКГ, ЧДД и температуры тела термометрическим датчиком проводили на прикроватных мониторах IntelliVue MP5 (Philips, Netherlands). Мониторинг ЦВД осуществляли методом Вальдмана.

### **2.4.3. Рентгенологическое исследование**

При поступлении в стационар и ОР всем пациентам выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Повторные исследования выполнялись экстренно при наличии признаков ОДН или подозрении на усугубление дыхательных расстройств. Контрольная плановая рентгенография осуществлялась на 3-5 сутки лечения в ОР. Исследование проводилось портативным передвижным рентгеновским аппаратом во фронтальной позиции в положении лежа на спине всем пациентам.

При появлении новых очаговых инфильтративных изменений или персистенции старых очаговых инфильтративных затемнений проводили дополнительный скрининг по шкале Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) для верификации НП. Алгоритм оценки наличия пневмонии по

данной шкале представлен в таблице 21. Наличие 6 и более баллов по шкале CPIS свидетельствует о наличии НП.

Таблица 21.

#### Шкала Clinical Pulmonary Infection Score

Параметры	Количество баллов		
	0	1	2
Секрет ТБД	Нет / почти нет	Обильный	Обильный, гнойный
Рентген грудной клетки	Нет изменений	Диффузные инфильтраты	Очаговые инфильтраты
Температура тела [°C]	36,0-38,4	38,5-38,9	< 36 или > 39
Число лейкоцитов крови [10 <sup>9</sup> /л]	4-11	< 4 или > 11	< 4 или > 11 + сегментоядерные > 50%
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 240 или ОРДС	-	≤ 240 и нет ОРДС
Микробиология секрета ТБД	Отрицательная	-	Положительная

#### 2.4.4. Оптическая фибробронхоскопия

Оптическую фибробронхоскопию проводили при подозрении на ателектазирование легочной паренхимы, прогнозируемой трудной интубации трахеи, оценке возможности деканюляции пациента. Использовался фибробронхоскоп фирмы «Olympus» с предварительной местной анестезией ротоглотки и носоглотки Sol. Lidocaini-10%. Интубацию трахеи с помощью бронхоскопии проводили после 3-х минутной преоксигенации с FiO<sub>2</sub>=100%.

#### 2.5 Статистическая обработка материала

Регистрация полученных данных проводилась в табличном редакторе Microsoft Excel для Mac. Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы SPSS 26 для Mac (Statistical Package for Social Science, IBM, USA). Для проверки нормальности распределения данных использовали одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики представлены средними значениями и стандартным отклонением, медианами, 25-м и 75-м перцентилями при нормальном и отличном от нормального распределении. Значимость различий оценивали с помощью непараметрических тестов: для двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок, W-критерий Уилкоксона для связанных выборок; для трех и более групп – H-критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для независимых выборок, критерий Фридмана для связанных выборок. Сравнение качественных показателей проводили с использованием теста хи-квадрат и точного теста Фишера. Для изучения факторов риска интубации трахеи использовали модель

логистической регрессии с последующим ROC-анализом. Выполняли визуальную оценку ROC-кривой, рассчитывали чувствительность и специфичность, определяли площадь под кривой и качество модели. Оптимальную точку отсечения вычисляли как наибольший индекс Юдена. Нулевую гипотезу отклоняли при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания при развитии ОДН

##### 3.1.1 Изменения показателей оксигенирующей и вентиляционной функции легких условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания на этапах исследования

На 0-м этапе в подгруппах А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub> и А<sub>3</sub> значимые различия в показателях оксигенации и вентиляции отсутствовали (табл. 22.). На 1-м этапе наблюдали различную динамику показателей газообмена.

Через 1 час после начала РП в подгруппе А<sub>1</sub>  $P_aO_2/FiO_2$  в среднем увеличивался на 26,2% от исходного уровня, в подгруппе А<sub>2</sub> – на 9,9%, в подгруппе А<sub>3</sub> – на 26,8%, соответственно (табл. 22). Через 6 часов  $P_aO_2/FiO_2$  в подгруппе А<sub>1</sub> снижался в среднем на 8,8% относительно предыдущего значения, в подгруппе А<sub>2</sub> увеличивался на 6,4%, в подгруппе А<sub>3</sub> не изменялся.

Через 1 час после начала РП в подгруппе А<sub>1</sub>  $P_aCO_2$  в среднем снижался на 8,6% от исходного уровня, в подгруппе А<sub>2</sub> – на 5%, в подгруппе А<sub>3</sub> – на 12,2%, соответственно (табл. 22). Через 6 часов уровень  $P_aCO_2$  увеличивался только в подгруппе А<sub>1</sub> в среднем на 4,4%, тогда как в подгруппах А<sub>2</sub> и А<sub>3</sub> не изменялся по сравнению с 1 часом наблюдения.

Через 1 час значимо снижалась ЧДД относительно исходного показателя: в подгруппе А<sub>1</sub> в среднем снижалась на 16,7%, в подгруппе А<sub>2</sub> – на 12,5%, в подгруппе А<sub>3</sub> – на 17,4%, соответственно. Через 6 часов ЧДД в подгруппе А<sub>1</sub> в среднем снижалась на 5%, в подгруппе А<sub>2</sub> – на 9,5%, в подгруппе А<sub>3</sub> – на 5%, соответственно.

Во всех подгруппах наблюдали значимое улучшение оксигенирующей и вентиляционной функций легких через 6 часов после инициации РП по сравнению с изначальными показателями. В подгруппе А<sub>1</sub>  $P_aO_2/FiO_2$  в среднем увеличивался на 15,1%,  $P_aCO_2$  снижался на 4,5%, ЧДД снижалась на 20,8%. В подгруппе А<sub>2</sub>  $P_aO_2/FiO_2$  в среднем увеличивался на 16,9%,  $P_aCO_2$  снижался на 6%, ЧДД снижалась на 20,8%. В подгруппе А<sub>3</sub>  $P_aO_2/FiO_2$  в среднем увеличивался на 28,6%,  $P_aCO_2$  снижался на 11,9%, ЧДД снижалась на 21,7%.

При сравнении этих показателей между подгруппами значимых различий не было выявлено, за исключением ЧДД, которая была в среднем выше в подгруппе А<sub>2</sub> на 5% по сравнению с подгруппой А<sub>1</sub> и на 10,5% по сравнению с подгруппой А<sub>3</sub>.

Динамика показателей газообмена и частоты дыханий в подгруппах  $A_1$  ( $n=27$ ),  $A_2$  ( $n=23$ ) и  $A_3$  ( $n=27$ ) на 1-м этапе исследования

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей (Медиана [межквартильный интервал])		
	Исходные значения	1 час	6 часов
	Подгруппа $A_1$		
$P_{aO_2}/F_{iO_2}$ [мм рт. ст.]	235,33 [229,66; 254,33]	297 [250,75; 310] *	271,0 [246,25; 293,5] $v^*$
$P_{aCO_2}$ [мм рт. ст.]	44,3 [37,8; 49]	40,5 [36,9; 43,2] *	42,3 [39,4; 45,1] $v$
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	24 [22; 26]	20 [18; 20] *	19 [18; 21] *
Подгруппа $A_2$			
$P_{aO_2}/F_{iO_2}$ [мм рт. ст.]	241 [225,33; 248,33]	264,8 [228; 296,33] *	281,7 [247,8; 310,5] *
$P_{aCO_2}$ [мм рт. ст.]	43,5 [40,5; 46,8]	41,34 [35,6; 42,8] *	40,9 [37,1; 44,6]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	24 [23; 25]	21 [19; 22] #*	19 [17; 21] *
Подгруппа $A_3$			
$P_{aO_2}/F_{iO_2}$ [мм рт. ст.]	236,66 [214,33; 244]	300 [263,33; 332,44] *	304,22 [268; 327] *
$P_{aCO_2}$ [мм рт. ст.]	44,4 [40,8; 45,4]	39 [35,8; 40,5] *	39,1 [37; 42,3] *
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	23 [22; 25]	19 [19; 20] *	18 [17; 20] *

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей относительно исходного уровня (критерий Фридмана для связанных выборок,  $p < 0,05$ );  $v$  – статистическая значимость различий изучаемых показателей между 1 и 6 часами (критерий Фридмана для связанных выборок,  $p < 0,05$ ); # – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппе  $A_2$  по сравнению с подгруппами  $A_1$  и  $A_3$  (H-критерий Краскела-Уоллиса,  $p < 0,05$ ).

На 2-м этапе исследования наблюдали различную динамику показателей газообмена и вентиляции в изучаемых подгруппах (табл. 23). Статистически значимые различия в подгруппах фиксировали на протяжении 1,2 и 3 суток для  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  и ЧДД. Различий в  $P_{aCO_2}$  выявлено не было.

Уровень  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  был значимо выше в подгруппе  $A_3$  на 1, 2 и 3 сутки по сравнению с подгруппой  $A_1$  – в среднем на 24,7%, 18,8% и 34,2%, соответственно, и через 1 и 2 сутки по сравнению с подгруппой  $A_2$  – в среднем на 13,6%, 10,6% и 22,2%, соответственно. Так же в подгруппе  $A_3$  наблюдали наибольший прирост  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  относительно исходного уровня, который в среднем составил 50,9% ( $p = 0,001$  по сравнению с исходным), тогда как в подгруппе  $A_1$  рост этого показателя составил в среднем 21,7% ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным), а в подгруппе  $A_2$  – 30,4% ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным).

В подгруппе А<sub>2</sub> ЧДД была значимо меньше на 1 и 2 сутки по сравнению с подгруппой А<sub>1</sub> – в среднем на 5,6% и 11,1%, соответственно. В подгруппе А<sub>3</sub> ЧДД была значимо меньше на 1, 2 и 3 сутки по сравнению с подгруппой А<sub>1</sub> – в среднем на 5,6%, 11,1% и 11,8%, соответственно.

Таблица 23.

Динамика показателей газообмена и частоты дыханий в подгруппах А<sub>1</sub> (n=27), А<sub>2</sub> (n=23) и А<sub>3</sub> (n=27) на 2-м этапе исследования

Показатели [ед. измерения]	Значения показателей (Медиана [межквартильный интервал])				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
	<b>Подгруппа А<sub>1</sub></b>				
Р <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	286,4 [249,25; 318,75] *	304,75 [262,5; 328,75] *	287,83 [234,1; 324,58] *	336,16 [261,57; 390,42]	321,8 [220,92; 398,24]
Р <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	43,1 [39,6; 45,4]	41 [37,1; 42,6]	37 [35,25; 41,65]	40,05 [37,23; 43,4]	39,05 [36; 42,63]
ЧДД [дыханий/мин]	18 [17; 19] * <sup>v</sup>	18 [16; 19] * <sup>v</sup>	17 [15; 19] *	17 [15; 19]	15 [15; 15,75]
	<b>Подгруппа А<sub>2</sub></b>				
Р <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	314,29 [270,57; 353,43] #	327,43 [283,07; 357,62] #	316,25 [231,33; 384,83]	308,5 [287,5; 385,33]	350
Р <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	40,4 [36,9; 44,28]	38,85 [37,43; 41,65]	40,9 [37,15; 43,05]	39,7 [37,4; 42,8]	49
ЧДД [дыханий/мин]	17 [16; 18,25]	16 [15; 17]	15 [15; 16,25]	15 [14; 18]	18
	<b>Подгруппа А<sub>3</sub></b>				
Р <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	357 [322,86; 397,14]	362 [331,43; 431]	386,45 [354,5; 417,5]	319,77 [298,57; 351,6]	348,82 [316; 348,82]
Р <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	39,2 [38; 43,2]	39,05 [34,63; 40,6]	37,2 [34,1; 41,95]	38,2 [34,83; 42,8]	42,25 [31,68; 44,5]
ЧДД [дыханий/мин]	17 [16; 18]	16 [15; 17]	15 [14; 17]	16,5 [16; 17]	16 [14; 16]

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей между группами А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub> (Н-критерий Краскела-Уоллиса,  $p < 0,05$ ). # – статистическая значимость различий изучаемых показателей между группами А<sub>2</sub> и А<sub>3</sub> (Н-критерий Краскела-Уоллиса,  $p < 0,05$ ). <sup>v</sup> – статистическая значимость различий изучаемых показателей между группами А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> (Н-критерий Краскела-Уоллиса,  $p < 0,05$ ).

### 3.1.2 Продолжительность проведения респираторной поддержки в условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания

На 2-м этапе исследования сравнивали продолжительность проводимой РП в подгруппах. Время от развития ОДН до полного прекращения РП или интубации значительно различалось (рис. 2). В подгруппе А<sub>1</sub> продолжительность РП составила 5 [4; 6] суток, в подгруппе А<sub>2</sub> – 5 [4; 5] суток, в подгруппе А<sub>3</sub> – 3 [3; 4] суток, соответственно. Различия были статистически значимы для подгрупп А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub> ( $p < 0,001$ ), и для подгрупп А<sub>2</sub> и А<sub>3</sub> ( $p < 0,05$ ).

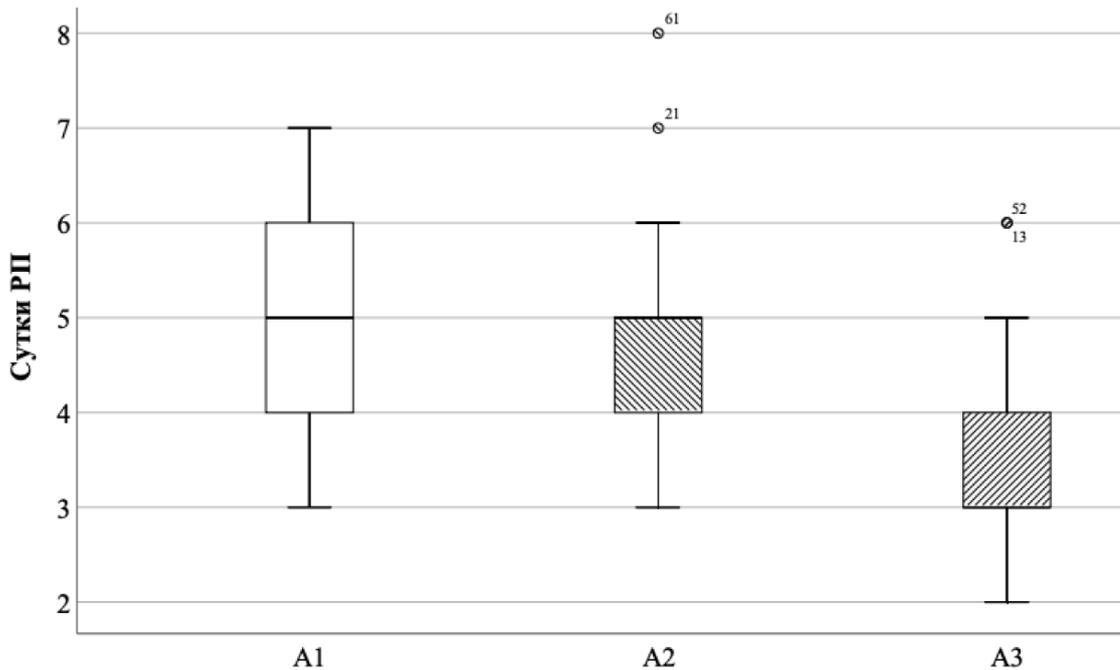


Рисунок 2. Продолжительность РП в подгруппах А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub> и А<sub>3</sub>. Примечание. Здесь и далее на рис. 3-6, 10, 12-17, 20-22, 25-27: «ящики» представляют собой 25%-75% перцентили, «усы» – максимальное и минимальное значения, жирные линии – медианы, кружками представлены выскакивающие значения, цифрами представлены номера пациентов.

Среди неинтубированных (пациентов-респондеров) и интубированных пациентов продолжительность РП была различной (рис. 3). Среди пациентов-респондеров ( $n=56$ ) продолжительность РП была в среднем на 20% меньше и составила 4 [3; 5] суток, среди интубированных пациентов ( $n=21$ ) – 5 [4; 6] суток, соответственно ( $p=0,001$ ).

Продолжительность РП у респондеров и интубированных пациентов различалась в подгруппе А<sub>3</sub> (рис. 4). В подгруппе А<sub>1</sub> у респондеров она составила 4,5 [4; 5,75] суток, у интубированных пациентов – 5 [4; 6] суток, соответственно ( $p=0,83$ ). В подгруппе А<sub>2</sub> у респондеров она составила 4 [3,25; 5] суток, у интубированных пациентов – 5 [4; 7] суток, соответственно ( $p=0,089$ ). В подгруппе А<sub>3</sub> у респондеров – 3 [3; 4] суток, у интубированных пациентов – 5 [4; 5] суток ( $p < 0,05$ ).

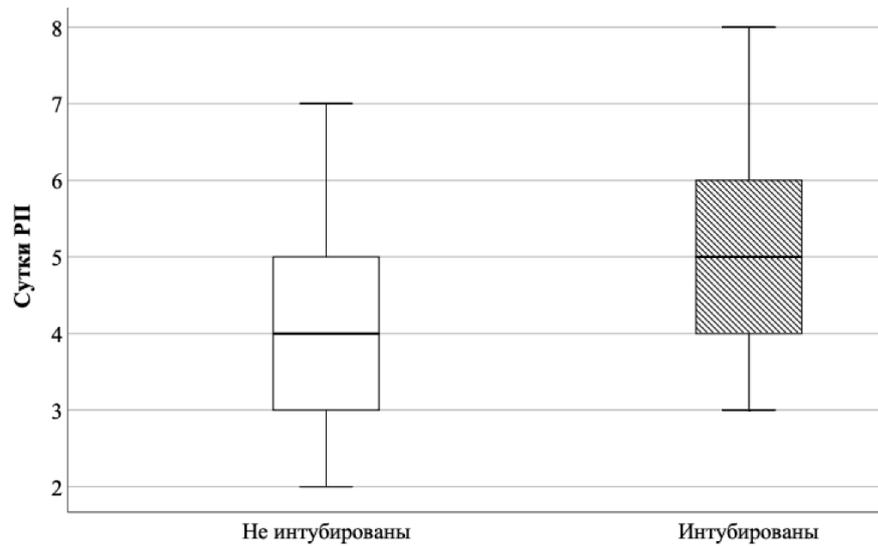


Рисунок 3. Продолжительность РП среди пациентов-респондеров ( $n=56$ ) и интубированных пациентов ( $n=21$ )

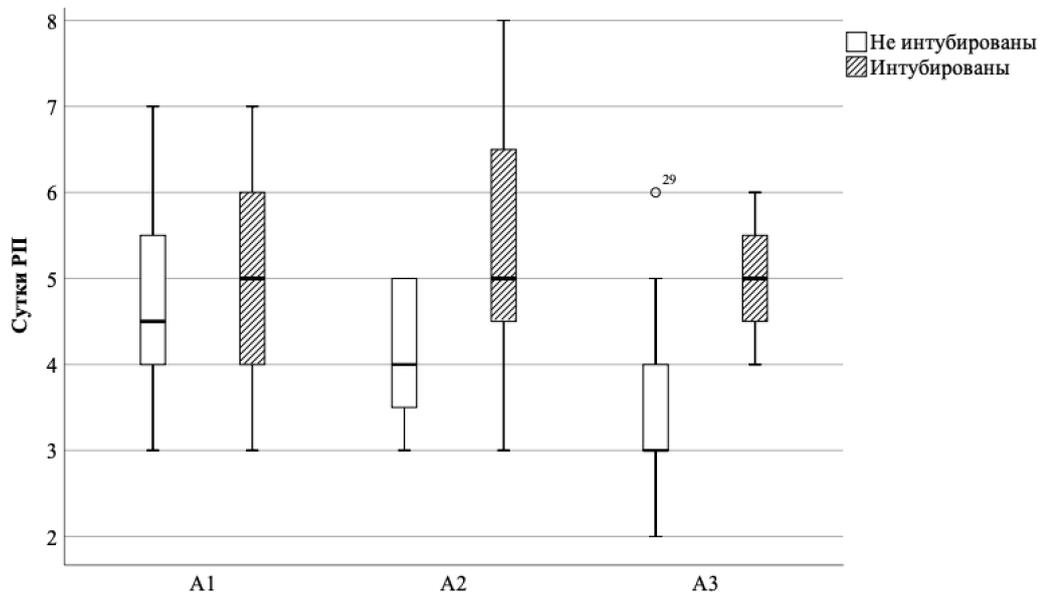


Рисунок 4. Продолжительность РП в подгруппах среди пациентов-респондеров ( $n=56$ ) и интубированных пациентов ( $n=21$ )

Из рисунка 4 видно, что во всех трех подгруппах у интубированных пациентов значимых различий в продолжительности РП не выявлено, однако они сохранялись среди пациентов-респондеров (рис. 5). В подгруппе А<sub>1</sub> продолжительность РП у них составила 4,5 [4; 5,75] суток, в подгруппе А<sub>2</sub> – 4 [3,25; 5] суток, в подгруппе А<sub>3</sub> – 3 [3; 4] суток, соответственно. Таким образом, в подгруппе А<sub>3</sub> продолжительность РП была короче на 33% ( $p=0,001$ ) по сравнению с подгруппой А<sub>1</sub>, и на 25% короче по сравнению с подгруппой А<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ).

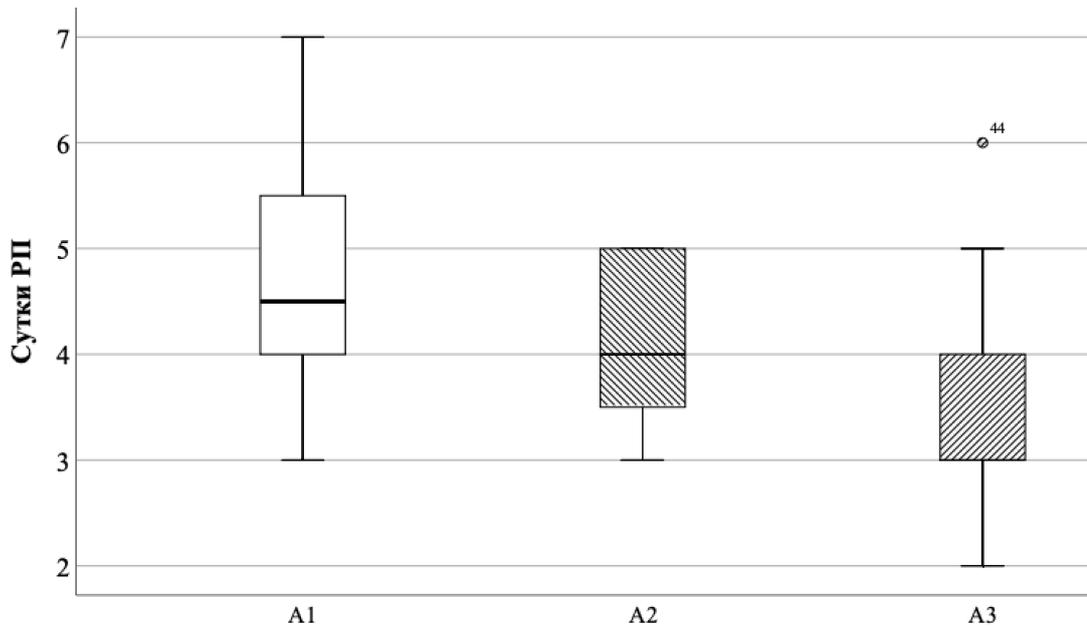


Рисунок 5. Продолжительность РП у пациентов-респондеров ( $n=56$ ) в подгруппах  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$

Продолжительность РП различалась в подгруппах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой с тупой травмой грудной клетки и абдоминальным сепсисом и была схожей у пациентов с деструктивным панкреатитом (рис. 6). У пациентов-респондеров с диагнозом «Тяжелая сочетанная травма» продолжительность РП в подгруппе  $A_1$  составила 4 [4; 6] суток, в подгруппе  $A_2$  – 4 [3; 5] суток, в подгруппе  $A_3$  – 3 [2,5; 4] суток, соответственно. Таким образом, продолжительность РП в подгруппе  $A_3$  была в среднем на 25% меньше по сравнению с подгруппой  $A_1$  ( $p < 0,05$ ).

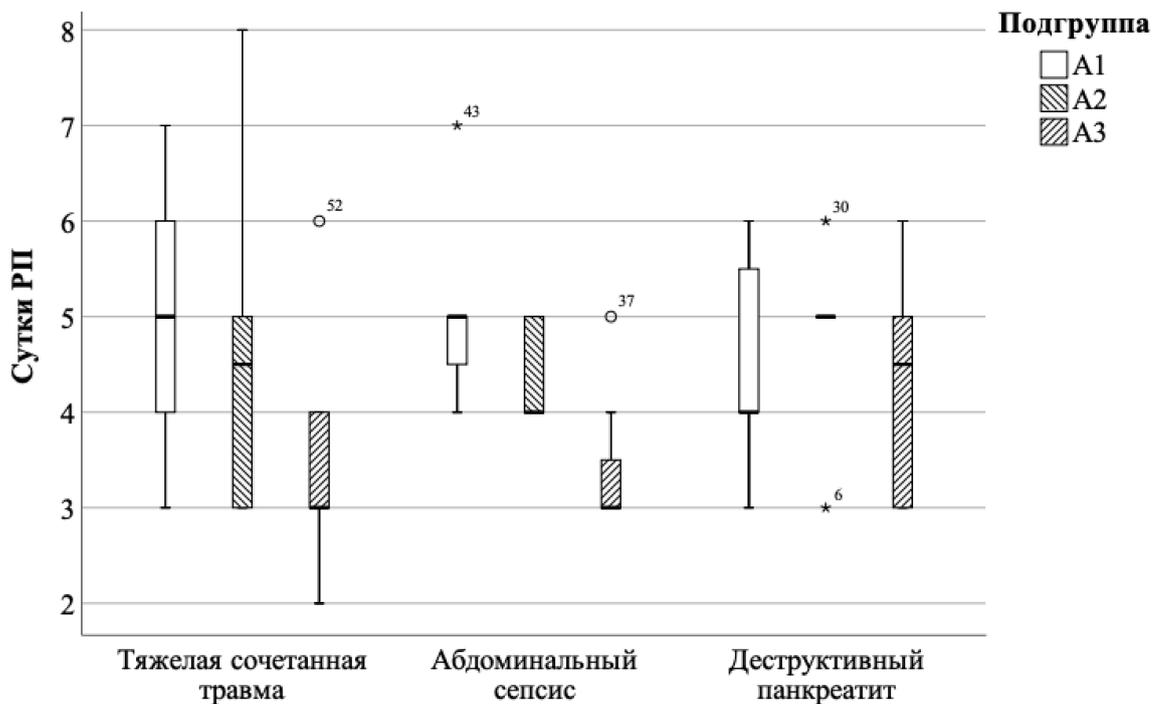


Рисунок 6. Продолжительность РП при различных нозологиях у пациентов-респондеров в подгруппах  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$

Следует так же отметить, что тяжесть травматических повреждений по шкале ISS коррелировала (положительная связь средней силы) с длительностью РП ( $\rho=0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, чем тяжелее травматические повреждения, тем продолжительнее будет РП.

У пациентов-респондеров с диагнозом «Абдоминальный сепсис» продолжительность РП в подгруппе  $A_1$  составила 5 [4; 5] суток, в подгруппе  $A_2$  – 4 [4; 4,75] суток, в подгруппе  $A_3$  – 3 [3; 3,25] суток, соответственно. Таким образом, продолжительность РП у данного контингента пациентов в подгруппе  $A_3$  была на 40% меньше по сравнению с подгруппой  $A_1$ , ( $p < 0,05$ ), и на 25% меньше по сравнению с подгруппой  $A_2$ .

### **3.1.3 Частота интубаций трахеи в условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания**

Частота интубаций трахеи в группе А составила 27,3% ( $n=21$ ). Среднее время от развития ОДН до интубации в подгруппе  $A_1$  составило  $88,1 \pm 19,1$  часов, в подгруппе  $A_2$  –  $55,4 \pm 18,7$  часов, в группе  $A_3$  –  $60 \pm 26,5$  часов, соответственно. Время до интубации в подгруппе  $A_1$  было значимо больше по сравнению с подгруппой  $A_2$  ( $p < 0,05$ ). Тяжесть повреждения легких по шкале LIS, которую вычисляли в условиях управляемой ИВЛ, в подгруппах была схожей и в подгруппе  $A_1$  составила  $1,8 \pm 0,43$ , в подгруппе  $A_2$  –  $1,8 \pm 0,23$ , в подгруппе  $A_3$  –  $2 \pm 0,56$ , что соответствует острому повреждению легких. Продолжительность ИВЛ не различалась и составила в подгруппе  $A_1$  –  $96,1 \pm 69,1$  часов, в подгруппе  $A_2$  –  $69,4 \pm 56,1$  часов, в подгруппе  $A_3$  –  $48,3 \pm 24,2$  часа, соответственно.

Частота интубаций трахеи статистически значимо различалась в подгруппах. В подгруппе  $A_1$  были интубированы 40,7% ( $n=11$ ) пациентов, в подгруппе  $A_2$  – 30,4% ( $n=7$ ), в подгруппе  $A_3$  – 11,1% ( $n=3$ ) пациентов, соответственно (рис. 7). Таким образом, были выявлены достоверные различия в частоте интубаций между подгруппами  $A_1$  и  $A_3$  ( $p < 0,05$ ).

При сравнении частоты интубаций в подгруппах в зависимости от первичной нозологии установить достоверных различий не удалось из-за небольшого количества наблюдений (рис. 8). Следует отметить, что при любой первичной нозологии сохранялась тенденция к снижению частоты интубаций в подгруппе  $A_3$  по сравнению с подгруппами  $A_1$  и  $A_2$ .

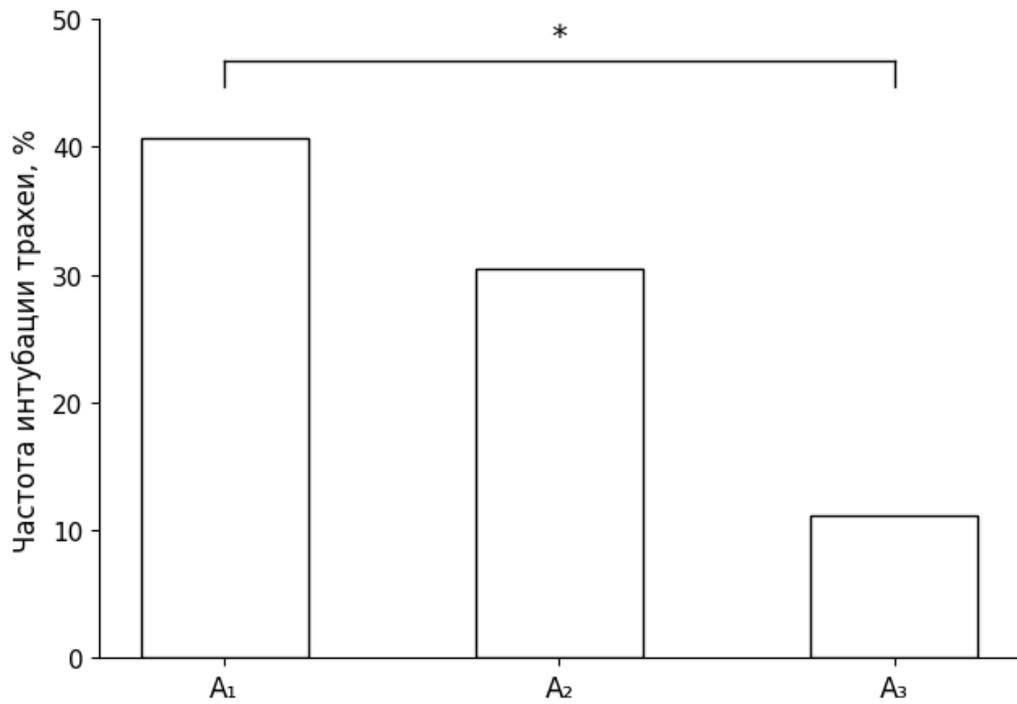


Рисунок 7. Частота интубаций трахеи у пациентов группы А. Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей между подгруппами A<sub>1</sub> и A<sub>3</sub> (Коэффициент уравнения логистической регрессии,  $p < 0,05$ ).

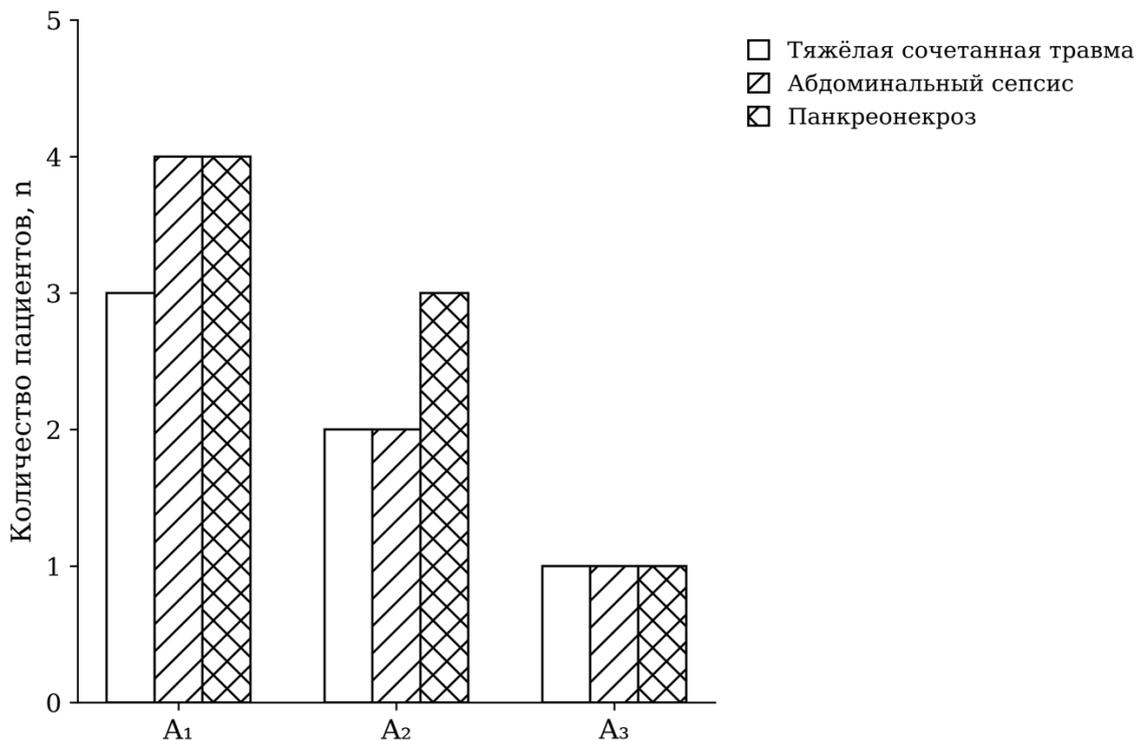


Рисунок 8. Частота интубаций в подгруппах A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> и A<sub>3</sub> в зависимости от первичной нозологии

Для выявления факторов, которые могли повлиять на вероятность интубации, был проведен дополнительный статистический анализ.

### 3.1.4 Факторы риска интубации трахеи

Для установления влияния отобранных показателей на вероятность интубации был проведен логистический регрессионный анализ. На основании корреляционного анализа методом Спирмена и данных таблиц сопряжения, были выявлены следующие показатели, которые с наибольшей вероятностью могли повлиять на риск интубации:

- метод РП,
- ИМТ,
- механизм легочного повреждения,
- наличие тупой травмы груди,
- величина ВБД,
- продолжительность РП,
- $P_aO_2/FiO_2$  через 6 часов после инициации РП,
- $P_aO_2/FiO_2$  через 1 сутки после инициации РП.

Логит-регрессия проводилась методом прямой селекции с использованием статистики Вальдовского (табл. 24). Качество регрессионной модели можно определить, как хорошее, показатель логарифмического правдоподобия модели (-2LL) составил 67,812,  $R^2$  Нэйджелкера – 0,366. Прогностическая точность модели составила 75,3%.

Таблица 24.

*Данные логит-регрессии модели прогноза вероятности интубации*

Переменная	В	Ср. ошибка	р	Exp (В)
Продолжительность РП	0,829	0,256	0,001	2,292
Внутрибрюшное давление	0,135	0,05	0,007	1,145
Константа	-6,700	1,587	менее 0,001	0,001

Из таблицы 25 следует, что, среди всех факторов, которые могли оказать влияние на вероятность интубации, наиболее значимый вклад вносили продолжительность респираторной поддержки и величина ВБД.

Проведенный ROC-анализ показал, что продолжительность РП имеет среднюю прогностическую значимость, площадь под кривой составила 0,747 с 95%-ДИ 0,621-0,872 (рис. 9). После вычисления индекса Юдена установили, что вероятность интубации росла при продолжительности РП более 4,5 суток (чувствительность 67%, специфичность 68%).

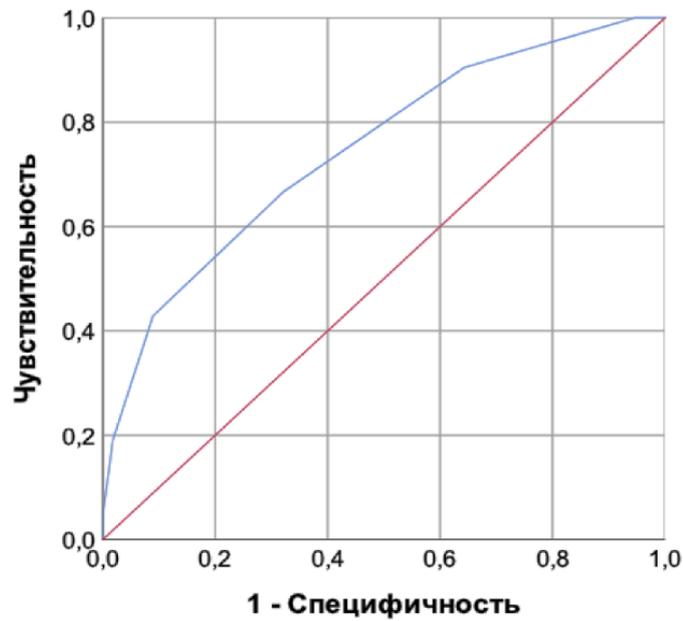


Рисунок 9. ROC-анализ зависимости продолжительности РП и вероятности интубации, AUC ROC=0,747

Как было ранее показано, длительность РП связана с вероятностью интубации в подгруппе А<sub>3</sub> (рис. 4, данные актуализированы на рис. 10). У интубированных пациентов продолжительность РП в этой группе составляла 5 [4; 5] суток, тогда как у пациентов, избежавших интубации – 3 [3; 4] суток ( $p < 0,05$ ).

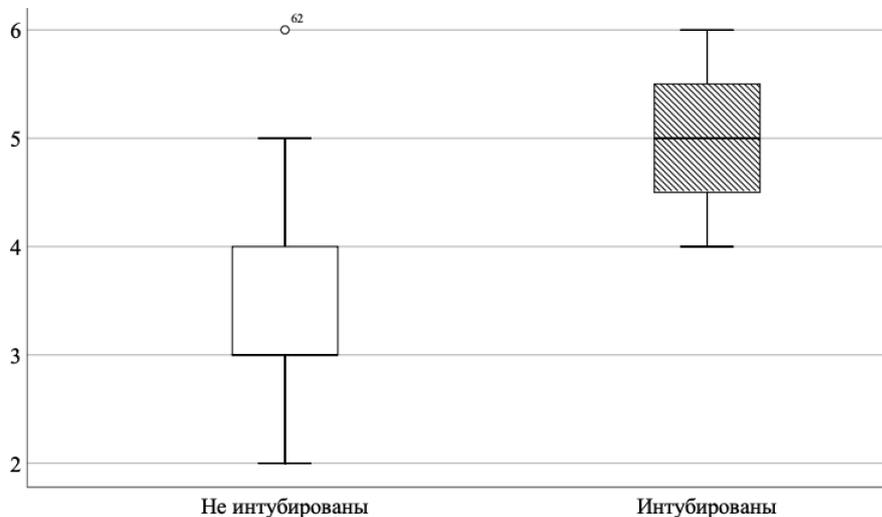


Рисунок 10. Продолжительность РП у неинтубированных и интубированных пациентов в подгруппе А<sub>3</sub>

Величина ВБД, согласно проведенному ROC-анализу, так же обладает средней прогностической значимостью, площадь под кривой составила 0,757 с 95%-ДИ 0,631-0,883 (рис. 11). После вычисления индекса Юдена было выявлено, что вероятность интубации растет при

ВБД более 18 см вод. ст., что соответствует 1-й степени внутрибрюшной гипертензии (чувствительность 62%, специфичность 80%).

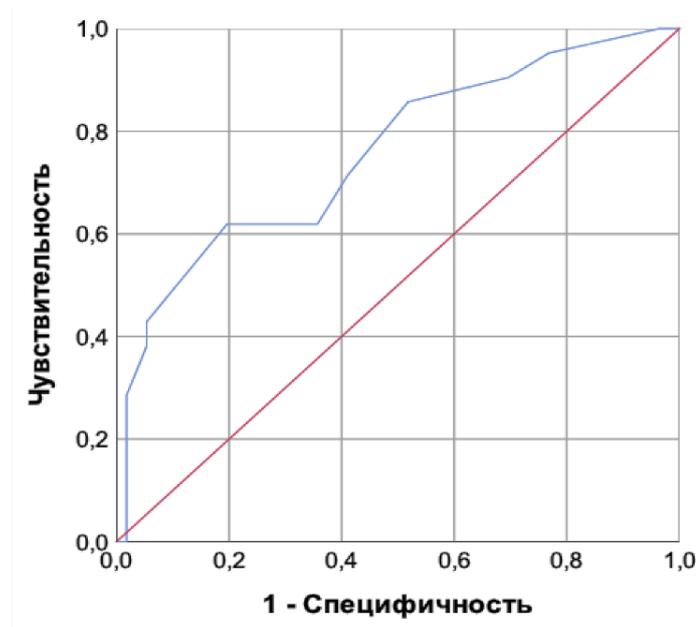


Рисунок 11. ROC-анализ зависимости величины ВБД и вероятности интубации,  $AUC\ ROC=0,757$

### 3.1.5 Частота развития нозокомиальной пневмонии в условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания

Частота присоединения НП составила 35,1% (n=27). У 12 пациентов в когорте (44,4% всех случаев пневмонии) имела место ВАП, которая развилась уже после инициации управляемой ИВЛ. Количество случаев развития НП при различных нозологиях представлено в таблице 26. Диагностировали НП преимущественно на 4 [3; 5] сутки.

При сравнении частоты развития пневмоний установили, что у пациентов-респондеров НП развилась всего в 12 (21,4%) случаях, тогда как у интубированных пациентов в 15 (71,4%) случаях ( $p < 0,001$ ). Развитие НП, в том числе ВАП, значимо увеличивало продолжительность ИВЛ с 33 [26; 43] часов до 74 [49; 164] часов ( $p=0,005$ ) (рис. 12).

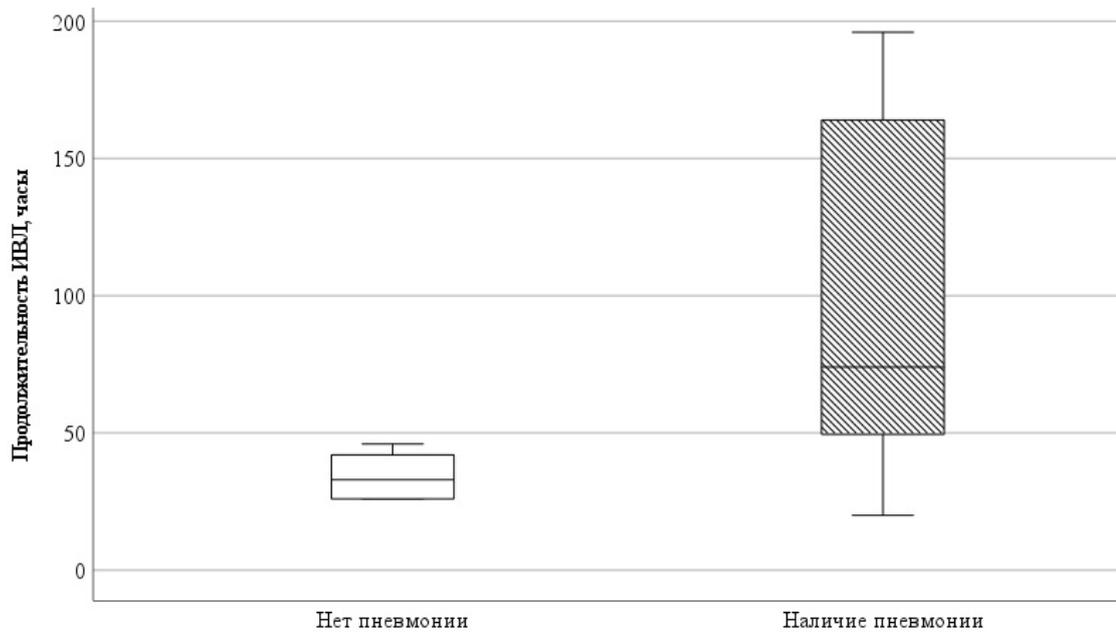


Рисунок 12. Продолжительность ИВЛ в зависимости от развития НП

В подгруппах частота НП различалась. Среди пациентов-респондеров в подгруппе А<sub>1</sub> пневмония развилась у 7 (26%) пациентов, А<sub>2</sub> – 3 (11,1%), А<sub>3</sub> – 2 (7,4%) пациентов, соответственно. Различия статистически значимы между подгруппами А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub> ( $p = 0,018$ ) (табл. 27). Среди интубированных пациентов НП развилась в подгруппе А<sub>1</sub> у 10 (37%) пациентов), А<sub>2</sub> – 3 (11,1%), А<sub>3</sub> – у 2 (7,4%) пациентов, соответственно. Различия статистически значимы между подгруппами А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> ( $p = 0,047$ ). Таким образом, у пациентов-респондеров частота НП в подгруппе А<sub>3</sub> была ниже на 71,4% по сравнению с подгруппой А<sub>1</sub>, а у интубированных пациентов в подгруппе А<sub>2</sub> на 70%, по сравнению с подгруппой А<sub>1</sub> (табл. 25).

Таблица 25.

Сроки и частота развития нозокомиальной пневмонии у пациентов подгрупп А<sub>1</sub> ( $n=27$ ), А<sub>2</sub> ( $n=23$ ) и А<sub>3</sub> ( $n=27$ )

Подгруппы	Срок развития пневмонии, сутки (Медиана [межквартильный интервал])	Количество случаев развития пневмонии, n (% от общего числа НП)		Количество случаев развития ВАП, n (% от общего числа случаев НП в группе)
		Респондеры	Интубированы	
А <sub>1</sub>	4 [3; 5,5]	7 (26) *	10 (37) <sup>v</sup>	8 (47,1)
А <sub>2</sub>	3,5 [3; 5,25]	3 (11,1)	3 (11,1)	2 (33,3)
А <sub>3</sub>	3,5 [3; 5,5]	2 (7,4)	2 (7,4)	2 (50)
ВСЕГО	4 [3; 5]	27 (100%)		12 (44,4)

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей между подгруппами А<sub>1</sub> и А<sub>3</sub> ( $p = 0,018$ ). <sup>v</sup> – статистическая значимость различий изучаемых показателей между подгруппами А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> ( $p = 0,047$ ).

При проведении последующего сравнительного анализа было установлено, что НП развивалась с различной частотой в зависимости от первичной нозологии и эффективности проводимой РП, во всех подгруппах (табл. 26). Частота развития НП среди пациентов с тяжелой сочетанной травмой составила 33,3% (n=13), среди пациентов с абдоминальным сепсисом – 30% (n=6), среди пациентов с панкреонекрозом – 44,4% (n=8).

Таблица 26.

*Количество случаев [n] присоединения нозокоммиальной пневмонии при различных нозологиях*

Подгруппы	Диагноз					
	Тяжелая сочетанная травма		Абдоминальный сепсис		Панкреонекроз	
	Респондеры	Интубированы	Респондеры	Интубированы	Респондеры	Интубированы
A <sub>1</sub>	6 *	2	0	4	1	4
A <sub>2</sub>	3	1	0	1	0	1
A <sub>3</sub>	0	1	0	1	2	0
Всего	9	4	0	6	3	5

*Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей между подгруппами A<sub>1</sub> и A<sub>3</sub> (p = 0,002)*

Полученные нами результаты продемонстрировали значимое снижение частоты развития НП у пациентов-респондеров с тяжелой сочетанной травмой в подгруппе A<sub>3</sub> по сравнению с подгруппой A<sub>1</sub>, так как в последней не было выявлено случаев развития этого осложнения (p = 0,002).

### **3.1.6 Продолжительность лечения в отделении реанимации в условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания**

Продолжительность лечения в ОР в подгруппах A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> и A<sub>3</sub> значимо различалась. Продолжительность лечения в ОР в подгруппе A<sub>1</sub> составила 10 [7; 13] суток, в подгруппе A<sub>2</sub> – 8 [6; 12] суток, в подгруппе A<sub>3</sub> – 7 [6; 8] суток, соответственно (рис. 13). В подгруппе A<sub>3</sub> длительность лечения в ОР была на 30% меньше по сравнению с подгруппой A<sub>1</sub> (p < 0,05). Различий в длительности госпитализации и летальности установлено не было.

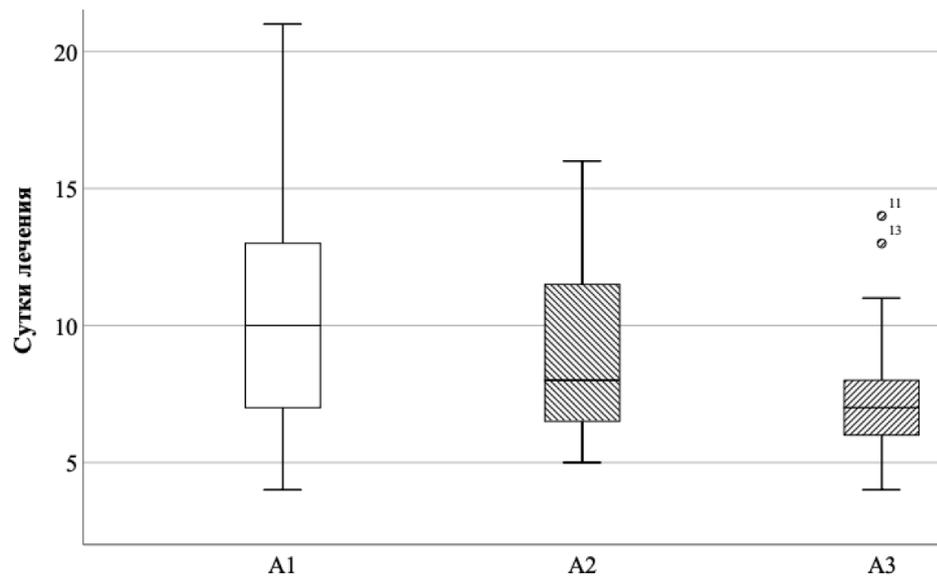


Рисунок 13. Продолжительность лечения в ОР в подгруппах  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$

### 3.2 Клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания в раннем периоде после экстубации

#### 3.2.1 Изменения показателей оксигенирующей и вентиляционной функции легких условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания на этапах исследования

На 0-м этапе (при успешном прохождении теста спонтанного дыхания перед экстубацией) в подгруппах  $B_1$ ,  $B_2$  и  $B_3$  значимые различия в показателях оксигенации и вентиляции отсутствовали (табл. 27).

На 1-м этапе через 1 час после экстубации выявили значимое снижение  $P_aO_2/FiO_2$  от исходного уровня во всех подгруппах (табл. 27).  $P_aO_2/FiO_2$  в подгруппах снижался в равной степени: в подгруппе  $B_1$  на 19,2%,  $B_2$  – 24,7%,  $B_3$  – 18,1%, соответственно. Через 6 часов после экстубации отмечали равномерный прирост данного показателя во всех подгруппах, однако он оказался статистически не значимым относительно предыдущего значения.

Достоверных различий в  $P_aCO_2$  на 1-м этапе исследования не обнаружили, за исключением значимого увеличения этого показателя в подгруппе  $B_1$  через 1 час после экстубации. В последующем различия нивелировались, поэтому данный результат вероятнее всего случаен.

Во всех подгруппах через 1 час после экстубации выявили достоверное увеличение ЧДД (табл. 27). ЧДД увеличивалась приблизительно одинаково: в подгруппе  $B_1$  в среднем на 16,7%,  $B_2$  – 20,8%,  $B_3$  – 10,6%, соответственно. Через 6 часов ЧДД значимо снижалась по сравнению с 1-м часом исследования: в подгруппе  $B_1$  в среднем на 9,1%,  $B_3$  – 17,5%, соответственно. В подгруппе  $B_2$  подобных различий обнаружено не было. При межгрупповом сравнении выявили,

что ЧДД через 6 часов после экстубации значительно меньше (в среднем на 15%) в подгруппе В<sub>3</sub> по сравнению с подгруппой В<sub>2</sub>.

Таблица 27.

Динамика показателей газообмена и частоты дыханий у пациентов в подгруппах В<sub>1</sub> (n=21), В<sub>2</sub> (n=21) и В<sub>3</sub> (n=22) на 1-м этапе исследования

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей на 1-м этапе исследования (Медиана [межквартильный интервал])		
	Исходные значения	1 час	6 часов
<b>Подгруппа В<sub>1</sub></b>			
Р <sub>а</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	311,8 [305,5; 324,0]	261,5 [249,4; 268] *	273,8 [238,5; 285] *
Р <sub>а</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	39,7 [34,9; 41,3]	40,5 [39,5; 42,1] *	38,0 [35,8; 44,9]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	20 [19; 22,5]	24 [22; 25] *	22 [17,5; 24] <sup>v</sup>
<b>Подгруппа В<sub>2</sub></b>			
Р <sub>а</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	311,8 [288,4; 341,4]	250 [235,5; 279,8] *	281,8 [255,5; 297,1] *
Р <sub>а</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	38,7 [36,1; 42,4]	43,2 [36,9; 46,7]	40,4 [34,8; 40,8]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	19 [18,5; 22]	24 [22; 25,5] *	23 [21; 25,5] <sup>##</sup>
<b>Подгруппа В<sub>3</sub></b>			
Р <sub>а</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	315,3 [282,5; 341,7]	266,9 [246,9; 286,8] *	283,3 [255,1; 303,3] *
Р <sub>а</sub> CO <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	38,2 [34,6; 41,7]	40,8 [34,9; 44,2]	39,4 [37,4; 42,3]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	21 [19; 23,3]	23,5 [21,8; 25] *	20 [19; 22] <sup>v</sup>

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей по сравнению с исходными значениями (критерий Фридмана для связанных выборок,  $p < 0,05$ ); <sup>v</sup> – статистическая значимость различий изучаемых показателей по сравнению с 1-м часом исследования (критерий Фридмана для связанных выборок,  $p < 0,05$ ); # – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах (H-критерий Краскела-Уоллиса,  $p < 0,05$ )

На 2-м этапе исследования выявили различную динамику показателей газообмена и вентиляции во всех подгруппах.

Динамика показателей газообмена и частоты дыханий у пациентов в подгруппах В<sub>1</sub> (n=21), В<sub>2</sub> (n=21) и В<sub>3</sub> (n=22) на 2-м этапе исследования

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей на 2-м этапе исследования (Медиана [межквартильный интервал])				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
<b>Подгруппа В<sub>1</sub></b>					
Р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> О <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	271,8 [246,6; 293,5] *	307,5 [266,7; 348,3]	250 [242; 317,8] *#	305,8 [258,8; 423,75]	340,9 [312,9; 357,5]
Р <sub>а</sub> СО <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	39,6 [34,3; 42,2]	41 [34,5; 43,7]	39,3 [37,9; 43,6]	39,3 [33,7; 43,5]	32,8 [32,4; 37,6]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	20 [19,5; 23]	19 [17,5; 24]	20 [19; 22] *	17 [16,8; 21]	14,5 [14; 14,5]
<b>Подгруппа В<sub>2</sub></b>					
Р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> О <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	287 [278; 320]	298,3 [288,6; 323,3]	315 [286,4; 348,3]	312,2 [248; 338,3]	350 [209,1; 366,4]
Р <sub>а</sub> СО <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	41 [36,8; 44,5]	39,3 [36,9; 42,9]	37,9 [35,5; 39,8]	36,6 [32,2; 42,1]	45,2 [34,7; 45,8]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	23 [20,5; 23,5] <sup>v</sup>	20 [19,5; 22,5]	21 [19; 23] <sup>v</sup>	20 [18; 23]	19 [15; 33,5]
<b>Подгруппа В<sub>3</sub></b>					
Р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> О <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	304,8 [289,9; 334,3]	319,3 [298,3; 365]	338,5 [294,8; 377]	350 [250,1; 360,5]	203,3 [171,7; 203,3]
Р <sub>а</sub> СО <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	40,6 [34,7; 31,4]	39,6 [36,2; 41,4]	39,3 [35,4; 39,5]	38,6 [35,5; 43,1]	37,5 [29,7; 37,5]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	19 [17; 23]	19 [18; 20]	19 [17; 19]	16 [15; 20,5]	25,5 [25; 25,5]

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах В<sub>1</sub> и В<sub>3</sub>; # – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>; <sup>v</sup> – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub> (H-критерий Краскела-Уоллиса,  $p < 0,05$ )

Среднесуточный рост Р<sub>а</sub>О<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>О<sub>2</sub> был значимым в подгруппах В<sub>1</sub> и В<sub>3</sub> (табл. 28). В подгруппе В<sub>1</sub> выявили существенное увеличение этого показателя только на 2-е и на 5-е сутки относительно значения после экстубации. Рост Р<sub>а</sub>О<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>О<sub>2</sub> в среднем был на 2-е сутки 17,6%, на 5-е – 16,9%, соответственно ( $p < 0,05$ ). В подгруппе В<sub>3</sub> достоверный рост этого показателя

наблюдала только на 5-е сутки относительно значения после экстубации.  $P_aO_2/FiO_2$  увеличивался в среднем на 31,1% ( $p < 0,05$ ).

На 2-м этапе исследования выявили различную динамику изменений  $P_aCO_2$  в подгруппах В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub> (табл. 28). В подгруппе В<sub>2</sub> наблюдали значимое снижение этого показателя на 2-е, 3-и и 5-е сутки относительно значения после экстубации. Снижение  $P_aCO_2$  в среднем на 2-е сутки составило 9%, на 3-и сутки – 12,3%, на 5-е сутки – 15,3%, соответственно ( $p < 0,05$ ). В подгруппе В<sub>3</sub> значимое снижение этого показателя выявили только на 3-и сутки относительно значения после экстубации. Снижение  $P_aCO_2$  в среднем составило 3,7% ( $p < 0,05$ ).

Различную динамику ЧДД так же выявили на 2-м этапе исследования (табл. 28). Значимое снижение этого показателя наблюдали в подгруппе В<sub>1</sub> на 2-е и 5-е сутки, в подгруппе В<sub>3</sub> на 5-е сутки, относительно значения после экстубации. В подгруппе В<sub>1</sub> снижение ЧДД составило в среднем на 2-е сутки 20,8%, на 5-е – 29,2%, соответственно ( $p < 0,05$ ). В подгруппе В<sub>3</sub> снижение ЧДД в среднем составило на 5-е сутки 31,9% ( $p < 0,05$ ).

При сравнении этих показателей между подгруппами выявили значимые различия.  $P_aO_2/FiO_2$  в подгруппе В<sub>3</sub> на 1-е сутки был значимо выше по сравнению с подгруппой В<sub>1</sub>. На 3-и сутки этот показатель в подгруппах В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub> так же был значимо выше по сравнению с подгруппой В<sub>1</sub>. Значения  $P_aCO_2$  не различались в подгруппах в течение всего 2-го этапа исследования. ЧДД была наименьшей на 1-е сутки в подгруппе В<sub>3</sub> по сравнению с подгруппой В<sub>1</sub>. ЧДД была наименьшей на 3-и сутки в подгруппе В<sub>3</sub> по сравнению с подгруппами В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> (табл. 28).

### **3.2.2 Продолжительность проведения респираторной поддержки в условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания**

Продолжительность проводимой РП в подгруппах сравнивали на 2-м этапе исследования. Время от экстубации до полного прекращения РП или повторной интубации значимо различалось (рис. 14). В подгруппе В<sub>1</sub> продолжительность РП составила 6 [5; 8,5] суток, в подгруппе В<sub>2</sub> – 6 [4; 7] суток, в подгруппе В<sub>3</sub> – 4 [3; 5] суток, соответственно. Различия были статистически значимы для подгрупп В<sub>1</sub> и В<sub>3</sub> ( $p = 0,001$ ), и для подгрупп В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub> ( $p < 0,05$ ).

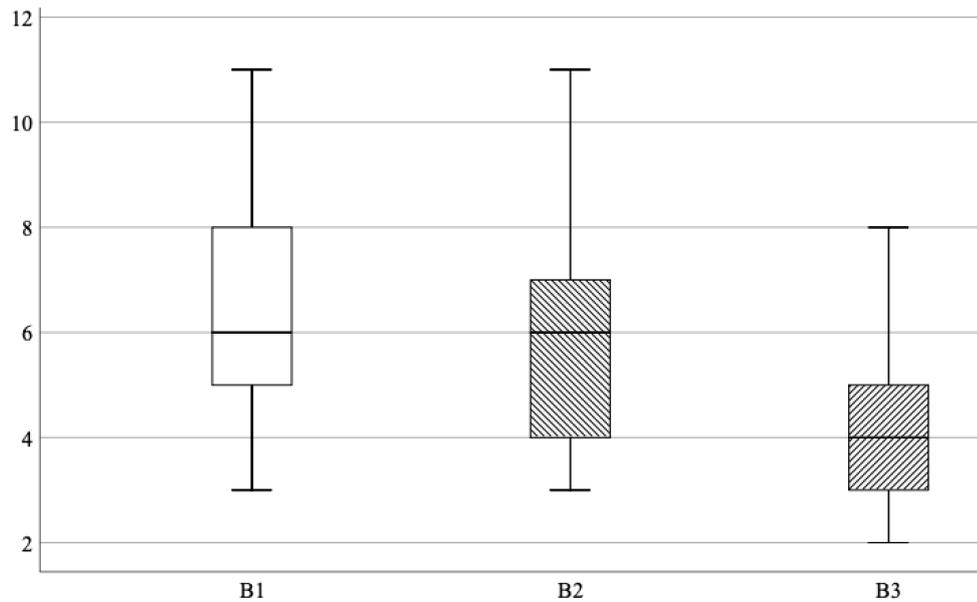


Рисунок 14. Продолжительность РП в подгруппах B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> и B<sub>3</sub>

Аналогично группе А, в группе В продолжительность РП была различной среди пациентов-респондеров и повторно интубированных пациентов (рис. 15). Среди пациентов-респондеров (n=46) продолжительность РП составила 5 [4; 6] суток, среди интубированных повторно пациентов (n=18) – 8 [5,8; 9] суток, соответственно (p < 0,001).

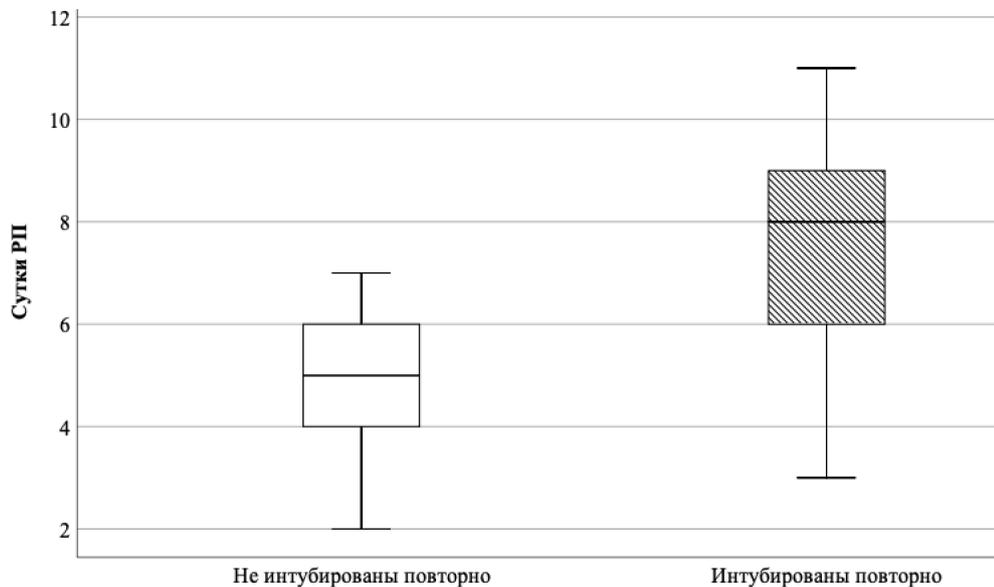


Рисунок 15. Продолжительность РП среди пациентов-респондеров (n=47) и интубированных повторно пациентов (n=18)

При сравнении продолжительности РП во всех трех подгруппах у повторно интубированных пациентов значимых различий не выявлено, однако они сохранялись среди пациентов-респондеров (рис. 16).

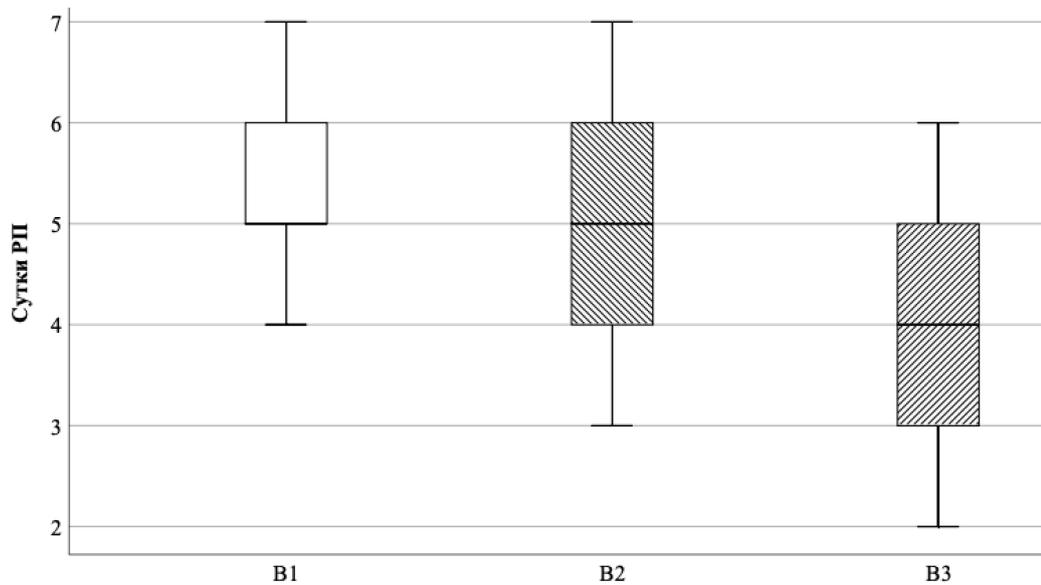


Рисунок 16. Продолжительность РП у пациентов-респондеров ( $n=47$ ) в подгруппах  $B_1$ ,  $B_2$  и  $B_3$

У пациентов-респондеров в подгруппе  $B_1$  продолжительность РП составила 5 [5; 6] суток, в подгруппе  $B_2$  – 5 [4; 6] суток, в подгруппе  $B_3$  – 4 [3; 5] суток, соответственно. Таким образом, в подгруппе  $B_3$  продолжительность РП короче в среднем на 16,7% по сравнению с подгруппой  $B_1$  ( $p=0,01$ ), и подгруппой  $B_2$  ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Продолжительность РП различалась в подгруппах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой с тупой травмой грудной клетки, тогда как у пациентов с другими нозологиями была схожей. Однако, среди пациентов-респондеров результаты оказались иными (рис. 17). У пациентов-респондеров с диагнозом «Абдоминальный сепсис» продолжительность РП значительно различалась и составила в подгруппе  $B_1$  составила 6,5 [5,3; 7] суток, в подгруппе  $B_2$  – 5,5 [5; 6,8] суток, в подгруппе  $B_3$  – 3 [3; 5] суток, соответственно. Таким образом, продолжительность РП у данного контингента пациентов в среднем короче на 53,9% в подгруппе  $B_3$  по сравнению с  $B_1$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов с внебольничной пневмонией была обнаружена только тенденция к сокращению продолжительности РП в подгруппе  $B_2$  по сравнению с подгруппами  $B_1$  и  $B_3$ , однако статистически значимых результатов выявлено не было.

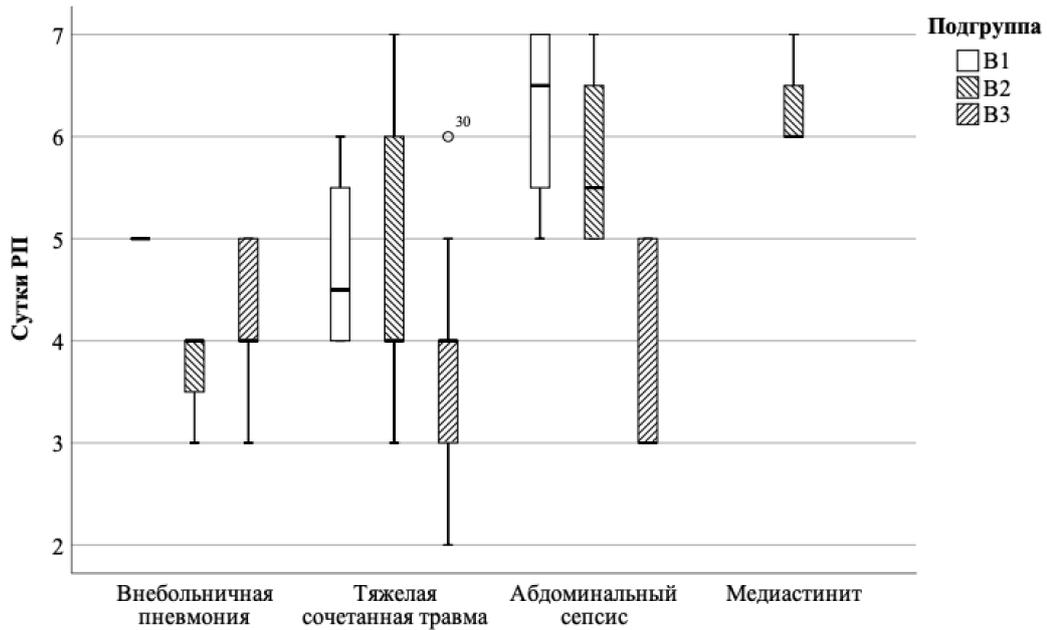


Рисунок 17. Продолжительность РП при различных нозологиях у пациентов-респондеров в подгруппах В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub>

### 3.2.3 Частота повторных интубаций трахеи в условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания

Частота повторных интубаций трахеи среди пациентов группы В составила 28,1% (n=18). Медианное время от экстубации до реинтубации в подгруппе В<sub>1</sub> составило 4 [3,5; 6] суток, в подгруппе В<sub>2</sub> – 5,5 [2; 7] суток, в подгруппе В<sub>3</sub> – 8 [5; 8] суток, соответственно. Значимых различий выявлено не было. Продолжительность ИВЛ после повторной интубации в среднем составила 71,8±47,8 часов и в подгруппах была схожей: в подгруппе В<sub>1</sub> – 76,9±53 часа, в подгруппе В<sub>2</sub> – 71±48,3 часа, в подгруппе В<sub>3</sub> – 58±43,6 часов, соответственно.

Частота повторных интубаций трахеи в подгруппах значимо не различалась. В подгруппе В<sub>1</sub> были реинтубированы 42,9% (n=9) пациентов, в подгруппе В<sub>2</sub> – 28,6% (n=6), в подгруппе В<sub>3</sub> – 13,6% (n=3) пациентов, соответственно (рис. 18).

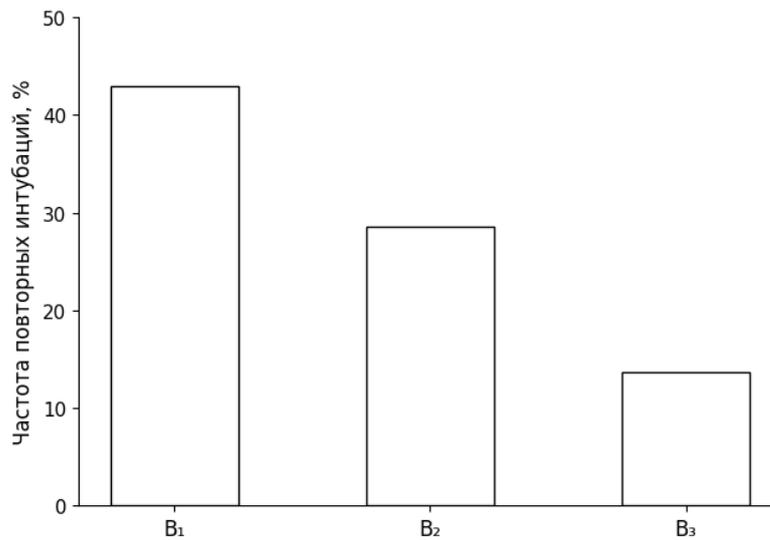


Рисунок 18. Частота повторных интубаций трахеи у пациентов группы В

При стратификации подгрупп в зависимости от риска реинтубации было выявлено, что среди пациентов высокого риска статистически значимо растет летальность и составляет 20,5% по сравнению с нулевой летальностью у пациентов низкого риска. Помимо этого, в когорте пациентов высокого риска частота повторных интубаций составила 36,3% (16 пациентов), тогда как в когорте низкого риска она была 10% (2 пациента) (рис. 19). В связи с этим, была проведена скорректированная оценка частоты повторных интубаций в подгруппах.

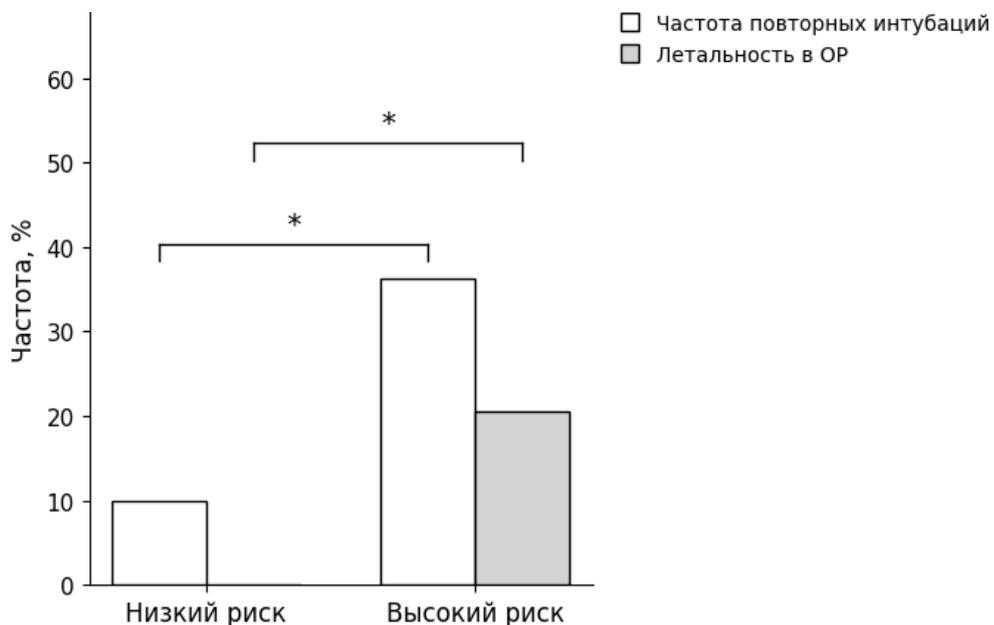


Рисунок 19. Частота повторных интубаций трахеи среди пациентов различного риска.

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей между подгруппами (Хи-квадрат Пирсона,  $p < 0,05$ ).

Включение переменной риска реинтубации в обобщенную линейную модель с бинарным логистическим распределением для сравнения подгрупп показало значимые различия в частоте

повторных интубаций (табл. 29). У пациентов с низким риском реинтубации значимых различий не было выявлено. У пациентов с высоким риском реинтубации различия были статистически значимыми. В подгруппе В<sub>2</sub> частота повторных интубаций была на 55,6% меньше по сравнению с подгруппой В<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ), тогда как в подгруппе В<sub>3</sub> – на 66,7% меньше по сравнению с подгруппой В<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ).

Таблица 29.

*Частота повторных интубаций трахеи у пациентов группы В с учетом низкого или высокого риска*

Подгруппа (n)	Частота повторных интубаций трахеи, n (%)
<b>Низкий риск (n=20)</b>	
В <sub>1</sub> (n=8)	0
В <sub>2</sub> (n=5)	2 (40)
В <sub>3</sub> (n=7)	0
<b>Высокий риск (n=44)</b>	
В <sub>1</sub> (n=13)	9 (69,2) *
В <sub>2</sub> (n=16)	4 (25) #
В <sub>3</sub> (n=15)	3 (20)

\* – статистическая значимость различий изучаемых показателей между подгруппами В<sub>1</sub> и В<sub>3</sub> (Коэффициент уравнения логистической регрессии,  $p < 0,05$ ); # – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> (Коэффициент уравнения логистической регрессии,  $p < 0,05$ )

### **3.2.4 Продолжительность лечения в отделении реанимации в условиях масочной НИВЛ, ВПО, и их сочетания**

Продолжительность лечения в ОР в подгруппах В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub> значимо различалась. Продолжительность лечения в ОР в подгруппе В<sub>1</sub> составила 14 [10; 16] суток, в подгруппе В<sub>2</sub> – 12 [9; 13,5] суток, в подгруппе В<sub>3</sub> – 9 [8; 11] суток, соответственно (рис. 20). В подгруппе В<sub>3</sub> длительность лечения в ОР была на 35,7% меньше по сравнению с подгруппой В<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ).

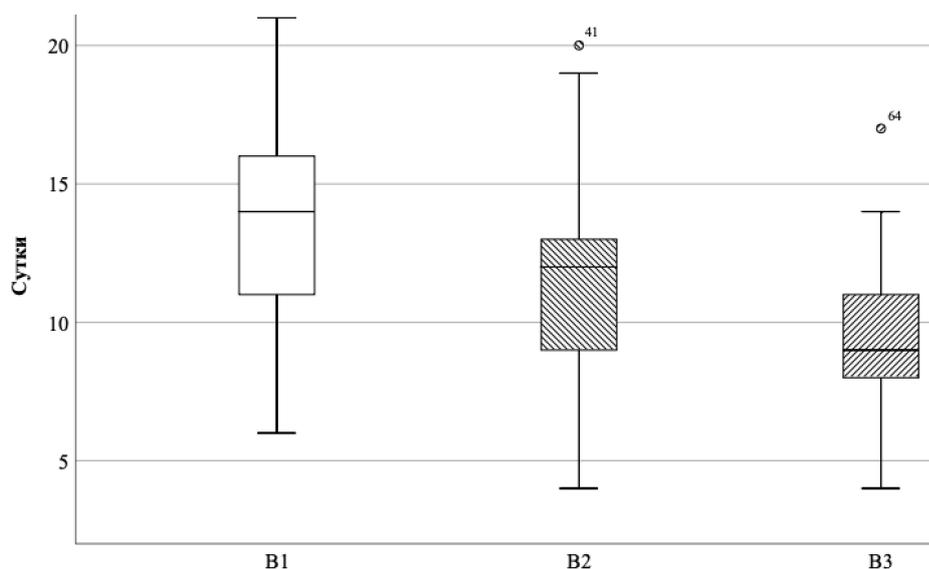


Рисунок 20. Продолжительность лечения в ОР в подгруппах B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> и B<sub>3</sub>

### 3.3 Клиническая эффективность высокопоточной оксигенотерапии у пациентов-каноленосителей на этапе прекращения ИВЛ

#### 3.3.1 Изменения показателей оксигенирующей и вентиляционной функции легких в основной и контрольной подгруппах на этапах исследования

На 0-м этапе (до первого сеанса прекращения ИВЛ) в подгруппах C<sub>1</sub> и C<sub>2</sub> значимые различия в показателях оксигенации и вентиляции отсутствовали (табл. 30). Однако, уже на 1-м этапе выявили значимые отличия показателей оксигенации и вентиляции в подгруппах.

Через 1 час после прекращения ИВЛ у пациентов в обеих подгруппах отмечали значимое снижение  $P_aO_2/FiO_2$  от исходного уровня (табл. 30). Величина  $P_aO_2/FiO_2$  в подгруппе C<sub>1</sub> снизилась в среднем на 36,2%, в подгруппе C<sub>2</sub> – на 26,3%, при этом в подгруппе C<sub>2</sub>  $P_aO_2/FiO_2$  был выше на 14,1% по сравнению с подгруппой C<sub>1</sub> (табл. 30). Через 6 часов в подгруппе C<sub>2</sub> отмечали рост  $P_aO_2/FiO_2$  на 7,3% по сравнению с 1 часом исследования, тогда как этот же показатель в подгруппе C<sub>1</sub> практически не изменялся. Таким образом, спустя 6 часов после начала исследования  $P_aO_2/FiO_2$  в основной подгруппе был на 19,1% выше, чем в подгруппе контроля (табл. 30).

У всех пациентов в обеих подгруппах не было значимых различий  $P_aCO_2$  на 1-м этапе исследования (табл. 30).

Через 1 час после прекращения ИВЛ у пациентов в подгруппах C<sub>1</sub> и C<sub>2</sub> выявили достоверное увеличение ЧДД. Прирост частоты дыханий в подгруппе C<sub>1</sub> в среднем составлял 26,3%, в подгруппе C<sub>2</sub> – 10%, соответственно. При этом, ЧДД в подгруппе C<sub>2</sub> был на 8,3% меньше по сравнению с подгруппой C<sub>1</sub>, различия были статистически значимы. Спустя 6 часов ЧДД в подгруппе C<sub>1</sub> практически не изменялся по сравнению с 1 часом исследования. В то же время ЧДД в подгруппе C<sub>2</sub> снижался в среднем на 13,6% (табл. 30). Таким образом, на 1-м этапе

исследования выявили значимое снижение ЧДД в основной подгруппе по сравнению с подгруппой контроля.

Таблица 30.

Динамика показателей газообмена и вентиляции в подгруппе С<sub>1</sub> (n=25 и С<sub>2</sub> (n=25) на 1-м этапе исследования

Показатели [единицы измерения]	Значения показателей на 1-м этапе исследования (Медиана [межквартильный интервал])		
	Исходные значения	1 час	6 часов
<b>Подгруппа С<sub>1</sub></b>			
Р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> О <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	352,5 [318,0; 397,5]	226,7 [204,8; 242,5] *#	228,0 [208,0; 266,2] #
Р <sub>а</sub> СО <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	36,5 [32,9; 40,0]	36,3 [32,7; 45,8]	37,9 [33,4; 42,7]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	19 [19; 21,5]	24 [23; 25] *#	23 [22; 24] #
<b>Подгруппа С<sub>2</sub></b>			
Р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> О <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	350,0 [334,1; 382,6]	263,8 [237,4; 283,8] *	281,7 [247,8; 310,5]
Р <sub>а</sub> СО <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	36,9 [34,5; 41,2]	39,8 [32,5; 41,6]	35,6 [33,5; 40,8]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	20 [18,5; 22,5]	22 [20; 24] *	19 [18; 21]

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей по сравнению с исходными значениями (W-критерий Уилкоксона для связанных выборок,  $p < 0,001$ ); # – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах (U-критерий Манна-Уитни,  $p \leq 0,001$ ).

На 2-м этапе исследования выявили различную динамику показателей газообмена и вентиляции в основной и контрольной подгруппах.

Значимые различия Р<sub>а</sub>О<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>О<sub>2</sub> в подгруппах С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub> выявили на 1, 2 и 5 сутки. Этот показатель в основной подгруппе был выше через 1 сутки от начала исследования в среднем на 22,8%, через 2-е суток – на 11,7%, через 5 суток – на 29,3%, соответственно по сравнению с подгруппой контроля (табл. 31). Следует отметить, что через 1, 2 и 3 сутки количество пациентов с Р<sub>а</sub>О<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>О<sub>2</sub> > 300 в подгруппе С<sub>2</sub> составило 60%, 76% и 80%, соответственно, а в подгруппе С<sub>1</sub> – 8%, 32% и 36%, соответственно.

На 3 сутки исследования значимые различия Р<sub>а</sub>О<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>О<sub>2</sub> в обеих подгруппах отсутствовали, несмотря на более высокие показатели у 80% пациентов подгруппы С<sub>2</sub>.

Среднесуточная динамика показателей газообмена и вентиляции у пациентов в подгруппах С<sub>1</sub> (n=25) и С<sub>2</sub> (n=25) на 2-м этапе исследования

Показатели единицы измерения	Значения показателей на 2-м этапе исследования (Медиана [межквартильный интервал])					
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	9 сутки
<b>Подгруппа С<sub>1</sub></b>						
Р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> О <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	248,3 [230,0; 268,5] #	283,1 [252,9; 320,6]*	279,7 [259,9; 361,0]	291,6 [241,9; 322,8]*	350,7 [238,6; 396,7]	313,2 [281,7; 354,3]
Р <sub>а</sub> СО <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	38,2 [33,9; 46,2]	36,2 [32,7; 46,2]	36,1 [30,2; 45,1]	36,4 [34,2; 44,5]*	35,2 [30,7; 40,8]	37,0 [30,3; 42,8]
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	20 [20; 23] #	20 [19; 22] #	19 [17; 21] #	19 [16; 22]*	15 [15; 19]	16 [15; 20]
<b>Подгруппа С<sub>2</sub></b>						
Р <sub>а</sub> О <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> О <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	305,0 [262,4; 321,3]	316,3 [296,3; 355,9]	325,5 [307,3; 356,9]	377,1 [303,7; 397,7]	305 [274,3; 353,8]	180,0
Р <sub>а</sub> СО <sub>2</sub> [мм рт. ст.]	37,0 [32,5; 42,2]	37,4 [33,5; 40,6]	38,7 [34,6; 43,6]	33,9 [32,2; 37,7]	36,6 [31,4; 40,6]	31,0
ЧДД [мин <sup>-1</sup> ]	17 [17; 19]	17 [15; 18]	15 [14; 16]	16 [15; 17]	16 [15; 17]	22

Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах при  $p < 0,05$ ; # – статистическая значимость различий изучаемых показателей в подгруппах при  $p \leq 0,001$  (U-критерий Манна-Уитни).

На протяжении 2-го этапа исследования не было выявлено достоверных различий уровня Р<sub>а</sub>СО<sub>2</sub> в обеих подгруппах, за исключением 5 суток. На 5 сутки исследования у пациентов в подгруппе С<sub>2</sub> отмечали значимо более низкие значения Р<sub>а</sub>СО<sub>2</sub> по сравнению с подгруппой С<sub>1</sub> (табл. 31). Помимо этого, выявили более широкий диапазон колебаний Р<sub>а</sub>СО<sub>2</sub> в контрольной подгруппе.

Значимые различия ЧДД на 2-м этапе исследования сохранялись на протяжении 1, 2, 3 и 5 суток. В подгруппе С<sub>2</sub> ЧДД была на 1-е и 2-е сутки в среднем меньше на 15%, через 3-е суток – на 21,1%, через 5 суток – на 15,8%, соответственно по сравнению с подгруппой С<sub>1</sub>.

### 3.3.2 Продолжительность сеансов спонтанного дыхания и отлучения от респиратора в основной и контрольной подгруппах

На 2-м этапе исследования в подгруппах сравнивали ежесуточную продолжительность сеансов спонтанного дыхания (время без ИВЛ). Время без ИВЛ определяли как суммарную длительность спонтанного дыхания в сутки вне зависимости от количества возобновления сеансов ВВЛ.

Уже на 1-е сутки исследования продолжительность сеансов спонтанного дыхания в подгруппах значительно различалась и составила в подгруппе  $C_1$  7 [6; 9] часов, в подгруппе  $C_2$  – 10,5 [9,5; 12,3] часов ( $p < 0,001$ ).

Значимые различия продолжительности спонтанного дыхания в подгруппах сохранялись на 2-е и 3-и сутки исследования. В подгруппе  $C_1$  на 2-е сутки время без ИВЛ составило 10 [7,8; 13] часов, тогда как в подгруппе  $C_2$  – 14,5 [12; 16] часов ( $p < 0,001$ ). На 3-и сутки время без ИВЛ в подгруппе  $C_1$  было 12 [10; 15] часов, в подгруппе  $C_2$  – 17 [14,5; 18] часов ( $p < 0,001$ ) (рис. 21).

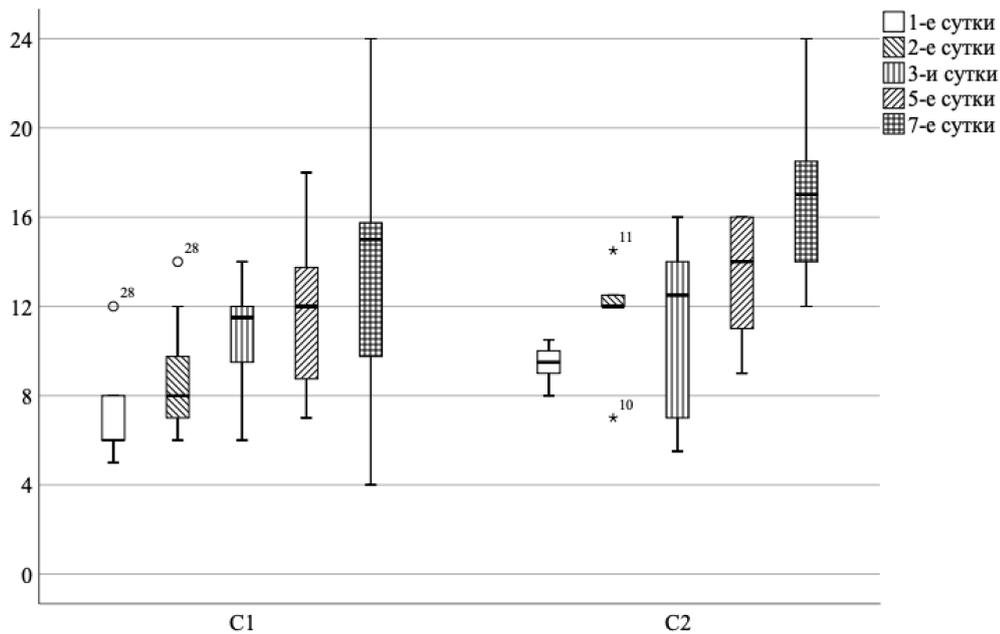


Рисунок 21. Время без ИВЛ в подгруппах  $C_1$  и  $C_2$

Среди всех пациентов время без ИВЛ в 1-е сутки хорошо коррелирует с продолжительностью спонтанного дыхания на 2-е ( $\rho=0,719$ ,  $p < 0,001$ ) и на 3-и сутки ( $\rho=0,556$ ,  $p < 0,001$ ). Эта же закономерность в большей степени прослеживается в подгруппе  $C_2$ , где подобная корреляция со средней положительной силой связи справедлива для 2-х ( $\rho=0,587$ ,  $p=0,002$ ) и 3-х суток ( $\rho=0,482$ ,  $p=0,017$ ). В подгруппе  $C_1$  такая закономерность получена только между 1-ми и 2-ми сутками наблюдения.

Продолжительность отлучения от респиратора (спонтанное дыхание без необходимости возобновления ВВЛ в течение 24 часов и более) в основной и контрольной подгруппах так же значительно различалась (рис. 22). Так, в подгруппе  $C_1$  продолжительность отлучения составила 7,5 [5; 9] суток, в подгруппе  $C_2$  – 4 [4; 6] суток, что короче в среднем на 46,7% ( $p < 0,001$ ).

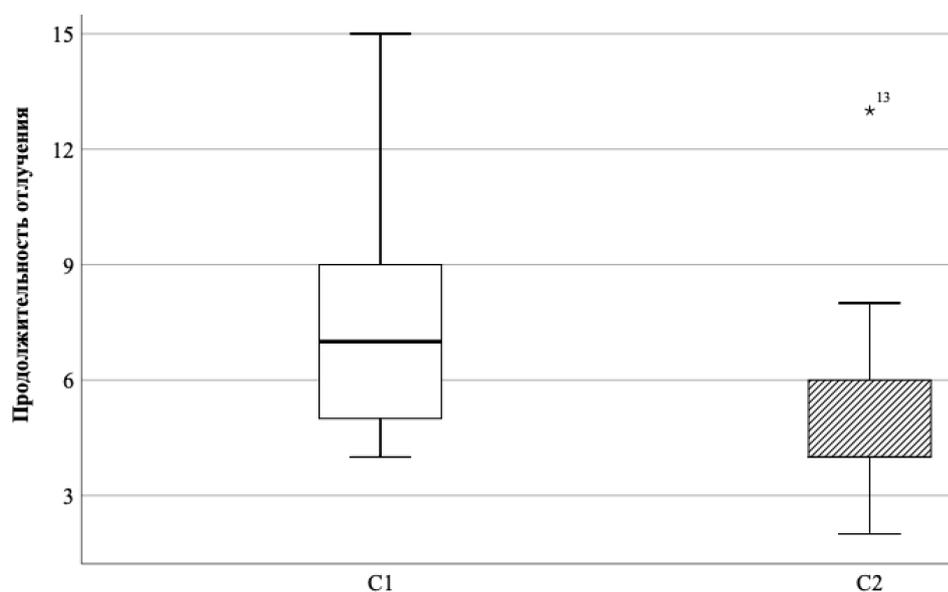


Рисунок 22. Продолжительность отлучения от респиратора в подгруппах C<sub>1</sub> и C<sub>2</sub>

В подгруппе C<sub>1</sub> были успешно отлучены 80% (n=20) пациентов, в группе C<sub>2</sub> – 92% (n=23) пациента. Однако, неудача при отлучении от респиратора была ассоциирована с летальным исходом в ОР (Хи-квадрат Пирсона 32,558,  $p < 0,001$ ) и стационаре (Хи-квадрат Пирсона 17,297,  $p < 0,001$ ). Это продиктовало необходимость выявления факторов, влияющих на успешность отлучения от респиратора.

### 3.3.3 Частота развития или рецидива нозокомиальной пневмонии в основной и контрольной подгруппах

Ведущим фактором неэффективного отлучения от респиратора в нашем исследовании являлось развитие или рецидив НП в процессе прекращения ИВЛ (в подгруппе C<sub>1</sub> – 5 случаев, в подгруппе C<sub>2</sub> – 1 случай). У 1 пациента в подгруппе C<sub>2</sub> развилось арозивное кровотечение вследствие панкреонекроза, после которого ввиду крайней тяжести состояния дальнейших попыток отлучения не предпринималось.

Частота развития или рецидива НП в подгруппах значительно различалась (рис. 23). При расчете по шкале CPIS (6 и более баллов) в основной подгруппе частота НП составила 20%, тогда как в контрольной подгруппе 52% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, частота НП в подгруппе C<sub>2</sub> меньше на 61,5% по сравнению с подгруппой C<sub>1</sub>. Медиана развития НП не различалась и составила в подгруппе C<sub>1</sub> – 5 [4; 7] сутки, в подгруппе C<sub>2</sub> – 3 [2,5; 6,5] сутки.

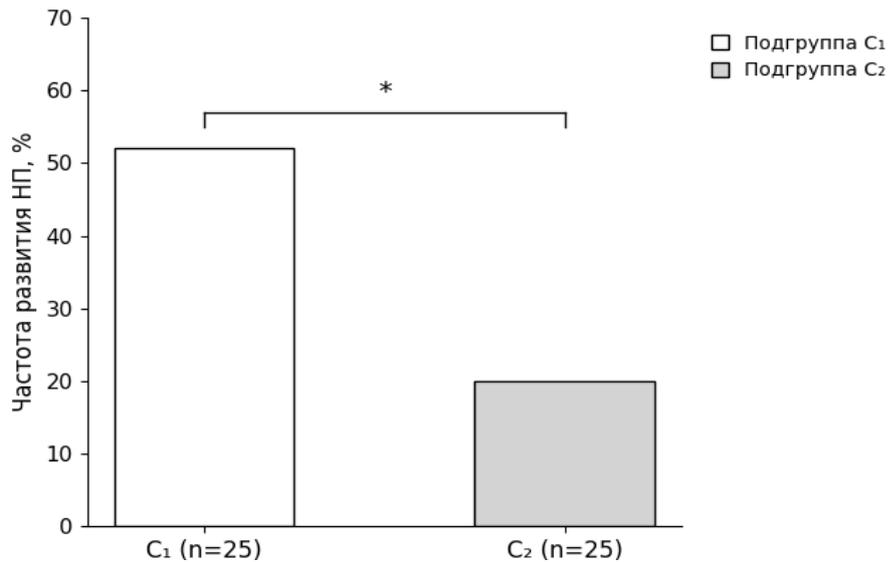


Рисунок 23. Частота развития или рецидива НП у пациентов в подгруппах C<sub>1</sub> (n=25) и C<sub>2</sub> (n=25).  
Примечание: \* – статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах при  $p < 0,05$  (точный критерий Фишера)

В зависимости от исходной нозологии частота развития НП различалась и была наибольшей у пациентов с тяжелой сочетанной травмой (n=6), абдоминальным сепсисом (n=6) и с исходной пневмонией (n=4), как показано на рисунке 24. В основной и контрольной подгруппах у пациентов с исходной двусторонней пневмонией при отлучении от респиратора посредством ВПО не было зафиксировано случаев развития НП ( $p < 0,05$ ).

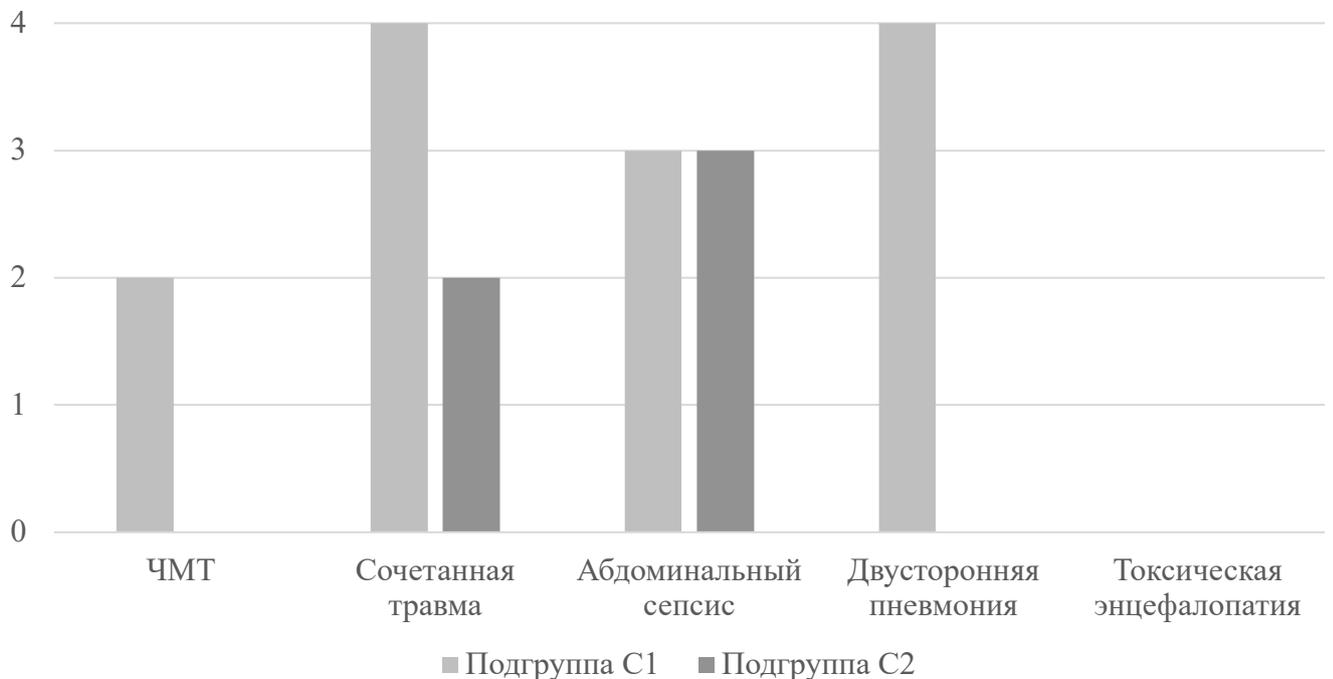


Рисунок 24. Количество случаев развития НП в подгруппах C<sub>1</sub> (n=25) и C<sub>2</sub> (n=25) при различных нозологиях

### 3.3.4 Влияние вентилятор-ассоциированной пневмонии на эффективность отлучения от респиратора в основной и контрольной подгруппах

Перед началом исследования у 30 (60%) пациентов присутствовала клиничко-лабораторная картина ВАП (по шкале CPIS  $\geq 6$  баллов). В подгруппе  $C_1$  количество таких пациентов составило 14 (56%), в подгруппе  $C_2$  – 16 (64%), соответственно. При сравнении продолжительности отлучения от респиратора в подгруппе  $C_1$  медиана составила 7 [6; 11] суток у пациентов без ВАП и 7,5 [5; 9] суток у пациентов с ВАП, в подгруппе  $C_2$  – 4 [3,5; 5,5] суток и 5 [4; 6,75] суток, соответственно (рис. 25). Медиана продолжительности отлучения от респиратора среди пациентов с ВАП в основной и контрольной подгруппах значительно отличается ( $p < 0,05$ ).

В основной и контрольной подгруппах была проведена оценка влияния наличия ВАП перед прекращением ИВЛ на вероятность наступления неблагоприятных исходов, к которым отнесли неэффективное отлучение, рецидив пневмонии после отлучения, смерть в ОР и стационаре (табл. 32).

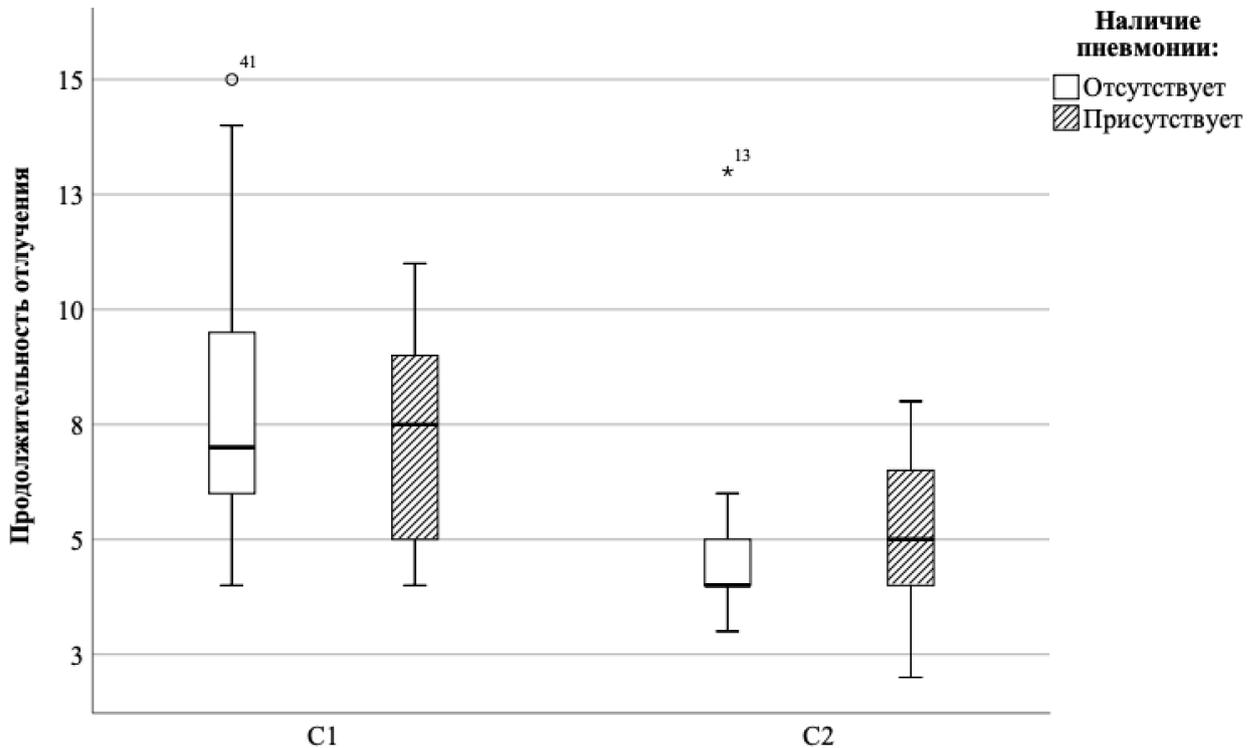


Рисунок 25. Продолжительность отлучения от респиратора в подгруппах  $C_1$  и  $C_2$  при наличии и отсутствии ВАП перед началом исследования

Частота различных исходов у пациентов с ВАП в подгруппе С<sub>1</sub> (n=14) и С<sub>2</sub> (n=16)

Подгруппа	Исход [n (%)]			
	Неэффективное отлучение	Рецидив НП	Летальность в ОР	Летальность в стационаре
С <sub>1</sub>	2 (14,3)	7 (50)	3 (21,4)	4 (28,6)
С <sub>2</sub>	2 (12,5)	4 (25)	3 (18,8)	4 (25)

Проведенный межгрупповой анализ не выявил никаких статистически значимых различий анализируемых параметров. Однако, была выявлена тенденция к увеличению количества случаев рецидива НП у пациентов с ВАП контрольной подгруппы.

### 3.3.5 Продолжительность лечения и летальность в основной и контрольной подгруппах

На 2-м этапе исследования провели сравнительную оценку продолжительности лечения в ОР и госпитализации в основной и контрольной подгруппах.

При сравнении продолжительности лечения в ОР выявили значимые различия в основной и контрольной подгруппах (рис. 26). В подгруппе С<sub>1</sub> этот показатель составил 23 [15; 27] суток, в подгруппе С<sub>2</sub> – 17 [15; 20] суток ( $p < 0,05$ ). Таким образом, при использовании ВПО удалось сократить продолжительность лечения в ОР в среднем на 26,1%.

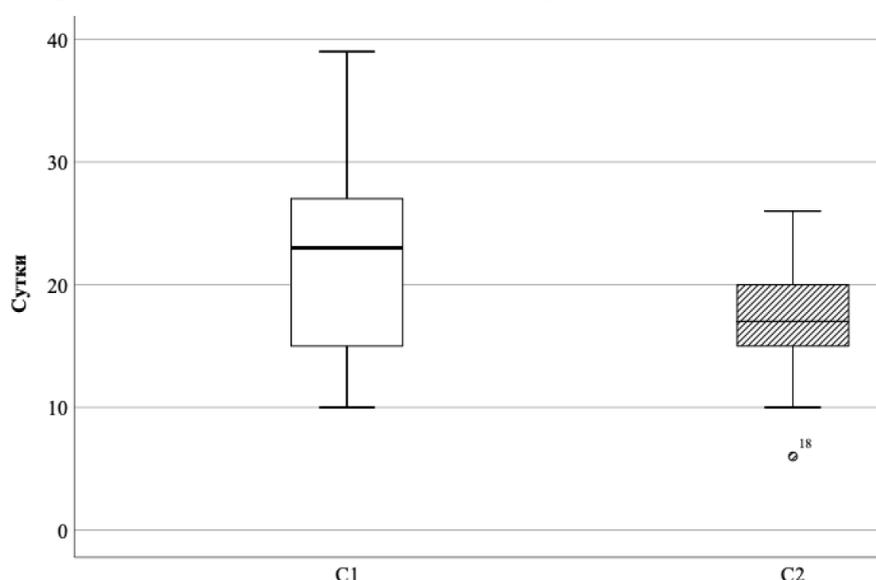


Рисунок 26. Продолжительность лечения в отделении реанимации в подгруппе С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub>

Продолжительность госпитализации в основной и контрольной подгруппах так же значимо различалась и составила в подгруппе С<sub>1</sub> 34 [23,5; 60,5] суток, в подгруппе С<sub>2</sub> – 26 [25; 31] суток ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о сокращении госпитализации при отлучении от ИВЛ посредством ВПО в среднем на 23,5%.

Летальность в основной и контрольной подгруппах не различалась (табл. 33). Летальность в ОР в подгруппе С<sub>1</sub> составила 24%, в подгруппе С<sub>2</sub> – 16%. Показатели внутригоспитальной летальности были несколько выше, однако также сопоставимы в подгруппах: в подгруппе С<sub>1</sub> 36%, в подгруппе С<sub>2</sub> – 28%. В нозологической структуре внутрибольничной летальности преобладали абдоминальный сепсис (n=7) и двусторонняя полисегментарная пневмония (n=6).

Таблица 33.

*Летальность пациентов в подгруппе С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub>*

Подгруппа	Показатель [ед. измерения]	
	Летальность в ОР [n (%)]	Внутригоспитальная летальность [n (%)]
С <sub>1</sub>	6 (24)	9 (36)
С <sub>2</sub>	4 (16)	7 (28)
ВСЕГО	10 (20)	16 (32)

### 3.3.6 Факторы, влияющие на внутригоспитальную летальность

В качестве факторов, оказывающих значимое влияние на внутрибольничную летальность, выявили возраст, реинтубацию пациента до формирования трахеостомы и канюленосительство к моменту перевода пациента из ОР.

Возраст выживших и погибших пациентов значительно различался и составил 40,5 [31; 49,8] лет и 61 [53,3; 69,8] год, соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 27).

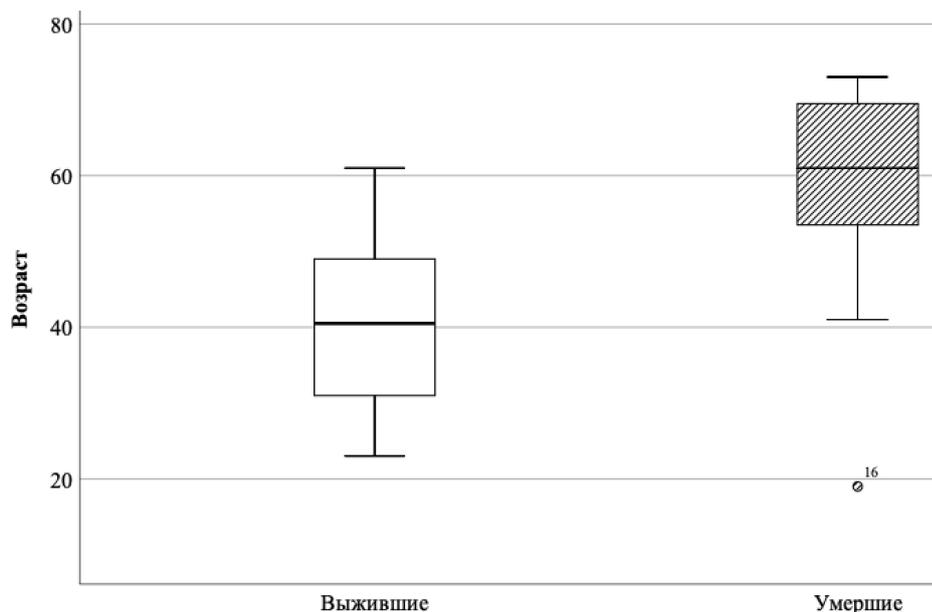


Рисунок 27. Возраст выживших и погибших пациентов

Для оценки влияния возраста пациентов на прогнозирование летального исхода выполнили ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC ROC) с 95%-ДИ и индекса

Юдена (рис. 28). Площадь под кривой составила 0,856 (95%-ДИ 0,722-0,989,  $p < 0,001$ ). Самый высокий индекс Юдена выявили при возрасте 53 года (чувствительность 81,3%, специфичность 85,3%). Можно заключить, что, на основании результатов нашего исследования, риск внутригоспитальной летальности увеличивается у пациентов старше 53 лет.

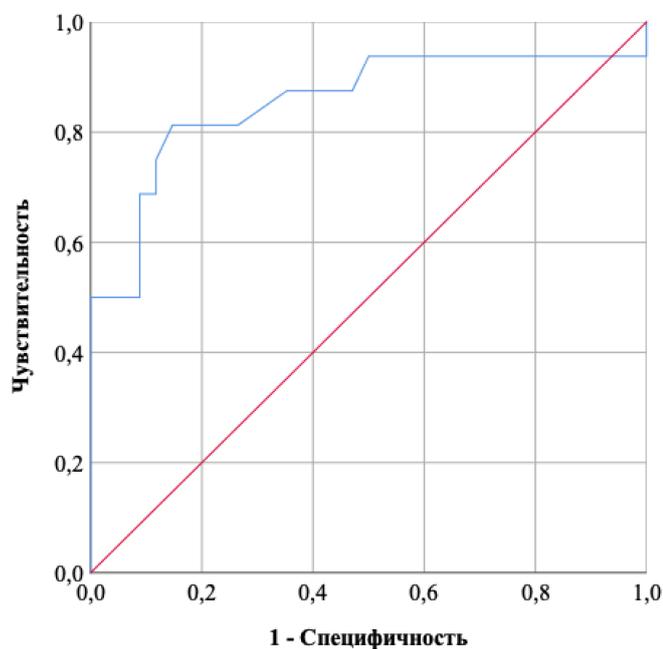


Рисунок 28. Чувствительность и специфичность возраста в прогнозировании летальности у пациентов-канюленосителей на этапе отлучения от респиратора, AUC ROC 0,856

Перед формированием трахеостомы на раннем этапе лечения гипоксемической ОДН были экстубированы и в дальнейшем реинтубированы 30% пациентов ( $n=15$ ). Количество реинтубаций среди погибших и выживших пациентов значительно различалось (рис. 29). Среди погибших пациентов 10 (62,5%) были реинтубированы до формирования трахеостомы, среди выживших – 5 (14,7%), соответственно ( $p=0,001$ ). Наиболее часто были безуспешно экстубированы и в дальнейшем повторно интубированы пациенты с абдоминальным сепсисом (табл. 34). Риск летального исхода у реинтубированных пациентов увеличивался (ОШ=9,667, 95%-ДИ 2,414-38,713).

Таблица 34.

Частота реинтубаций среди пациентов в зависимости от первичной нозологии

Диагноз	Частота реинтубаций [n (%)]
Черепно-мозговая травма	0
Тяжелая сочетанная травма	2 (12,5)
Абдоминальный сепсис	7 (87,5)
Двусторонняя пневмония	5 (33,3)
Токсическая энцефалопатия	1 (25)

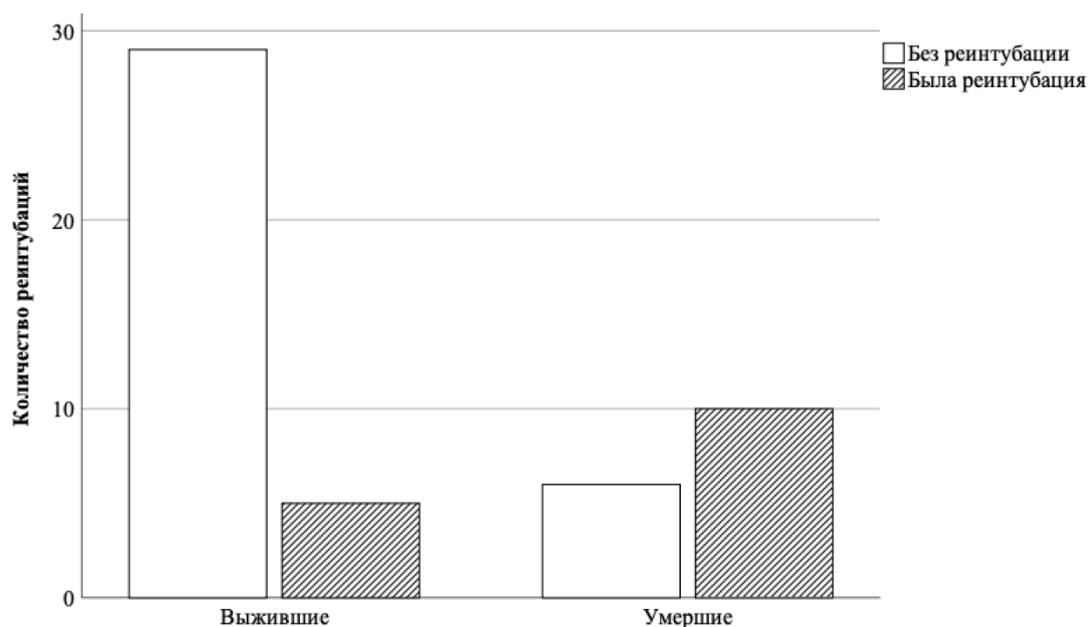


Рисунок 29. Частота реинтубаций среди выживших и погибших пациентов

Наши собственные результаты показали значимое влияние канюленосительства после перевода из ОР на внутригоспитальную летальность. Среди всех пациентов на момент перевода из ОР были деканюлированы 15 (30%) пациентов, канюленосителями остались 25 (50%), соответственно. Среди 15 деканюллированных пациентов не зафиксировали случаев летального исхода, в то время как 6 погибших после перевода из ОР пациентов оставались канюленосителями ( $p < 0,05$ ).

Дополнительный анализ с учетом выявленных факторов риска не показал различий в летальности в подгруппах С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub>. Была выявлена отчетливая тенденция к росту летальности пациентов старше 53 лет в условиях НПО (в подгруппе С<sub>1</sub> 4 летальных исхода, С<sub>2</sub> – 9). Порог статистической значимости не был пройден из-за небольшого количества наблюдений.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты, полученные в ходе проведенного нами исследования, подтверждают уже имеющиеся данные о схожести клинической эффективности масочной НИВЛ и ВПО при развитии и разрешении гипоксемической ОДН. Однако, на сегодняшний день отсутствуют данные о применении разных методов неинвазивной РП и их сочетания на разных этапах лечения ОДН.

### 4.1 Клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания при развитии ОДН

Согласно дизайну нашего исследования, изучение клинической эффективности и определение наиболее эффективного метода РП основано на групповом сравнении масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания. Оценка клинической эффективности базируется на сочетании нескольких факторов, таких как продолжительность респираторной поддержки, частота интубаций, частота развития НП и длительность лечения в ОР и госпитализации. Это отличает данную работу от уже проведенных ранее.

В различных исследованиях было показано влияние неинвазивной РП на показатели газообмена и вентиляции. В условиях масочной НИВЛ значимое улучшение оксигенирующей и вентиляционной функций легких наступает уже через 3-4 часа [74]. Было так же показано, что существенный прирост  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  характеризует именно пациентов-респондеров [32]. В условиях ВПО прирост  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  от исходного уровня наблюдается через 1-2 часа, однако улучшение вентиляционной функции (а именно, ЧДД) может наступить уже через 15 минут, это особенно выражено при скорости потока газа не менее 50 л/мин [131, 174, 175]. Высокая скорость потока снижает активность нейрореспираторного драйва, вследствие чего уменьшается минутный объем дыхания и нормализуется уровень  $P_{aCO_2}$  при исходной гиперкапнии. При референтных значениях  $P_{aCO_2}$ , как правило, гипокапния не развивается [132, 134]. Анализ краткосрочного влияния сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО на газообмен был продемонстрирован в единственном предварительном исследовании J.-P. Frat с соавт. Авторы показали, что между сеансами масочной НИВЛ, проводимыми в течение ровно 1 часа, использование ВПО позволило снизить ЧДД без изменения уровня  $P_{aCO_2}$ . Так же был продемонстрирован неизменно более высокий комфорт (по визуально-аналоговой шкале) для пациента в условиях ВПО. Однако, при смене сеанса масочной НИВЛ на ВПО сопровождалась значимым снижением  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ , хотя состояние пациента при этом существенно не изменялось [77].

Результаты нашего исследования в целом подтвердили имеющиеся литературные данные, а также выявили схожее влияние на газообмен среди изучаемых методов РП. Однако

были выявлены некоторые различия в динамике показателей при отдельном применении масочной НИВЛ и ВПО. Через 6 часов при изолированном использовании НИВЛ наблюдали снижение  $P_aO_2/FiO_2$  и рост  $P_aCO_2$ . Данный факт объясняется необходимостью прерывания сеанса НИВЛ по разным причинам, таким как: риск возникновения пролежней, дискомфорт пациента, смещение маски, появление или увеличение объема утечек, необходимость проведения энтерального питания и т. д. В то же время, в условиях ВПО выявили более замедленное по сравнению с НИВЛ, снижение ЧДД. Это говорит о более отсроченном влиянии данного метода на улучшение вентиляционной функции легких по сравнению с НИВЛ. Помимо этого, при использовании ВПО между сеансами масочной НИВЛ показатели газообмена и вентиляции не ухудшаются и поддерживаются на стабильном уровне, в отличие от имеющихся данных J.-P. Frat с соавт [77].

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали преимущества масочной НИВЛ в немедленном улучшении оксигенирующей и вентиляционной функций легких, несмотря на ограничения в виде прерывания сеансов, которые, безусловно, негативно влияют на газообмен у пациентов. В свою очередь, в условиях ВПО наблюдали менее интенсивные немедленные прирост  $P_aO_2/FiO_2$  и снижение ЧДД, в отличие от литературных данных. Однако, различия нивелируются возможностью ее непрерывного применения по сравнению с масочной НИВЛ. Поэтому сочетанное применение масочной НИВЛ и ВПО наиболее эффективно улучшает показатели газообмена в краткосрочном периоде.

Последующий статистический анализ полученных нами результатов продемонстрировал, что в отсроченном периоде (24 часа и более) влияние на оксигенирующую функцию легких было различным, в зависимости от выбранного метода РП. Наименее интенсивный рост оксигенации наблюдали в условиях масочной НИВЛ, вероятнее всего вследствие уже описанной выше необходимости в прерывании сеансов вентиляции. В условиях ВПО имел место умеренный положительный прирост  $P_aO_2/FiO_2$ , обусловленный непрерывностью терапии и созданием длительного СРАР-подобного эффекта. При сочетании масочной НИВЛ и ВПО наблюдался наиболее интенсивный рост  $P_aO_2/FiO_2$ , это особенно заметно через 24 часа, а в последующие сутки лечения прирост этого показателя меньше. Таким образом, величина  $P_aO_2/FiO_2$  через 24 часа может быть полезно в идентификации пациентов-респондеров.

Влияние разных методов неинвазивной РП, согласно полученным нами результатам, на вентиляционную функцию легких выражено существенно меньше, о чем свидетельствуют некоторые различия в ЧДД в отсроченном периоде и отсутствие какой-либо динамики  $P_aCO_2$ . Для снижения ЧДД наиболее эффективными были ВПО и сочетание ее с масочной НИВЛ. Это можно объяснить влиянием высокой скорости потока, которая соответствует активности нейрореспираторного драйва пациента, что, в конечном итоге, способствует снижению ЧДД.

Таким образом, наибольшая эффективность сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО в улучшении оксигенирующей функции легких наблюдается как в раннем, так и отсроченном периодах, в улучшении вентиляционной функции легких – в раннем периоде лечения. Поэтому сочетание НИВЛ и ВПО представляется наиболее эффективным способом РП. Это позволяет использовать все положительные эффекты двух методов: непрерывно поддерживать положительное давление в дыхательных путях (с возможностью его увеличения в условиях НИВЛ) и достаточно высокую  $FiO_2$ , а также оптимизировать респираторный паттерн пациента на фоне высокой скорости потока [131]. Помимо этого, увеличивается толерантность пациента к проводимой терапии, а риск возникновения отрицательных эффектов НИВЛ снижается. Таким образом, можно расширить диапазон применения неинвазивной РП и увеличить ее эффективность. Согласно результатам проведенного нами исследования, ключевыми факторами, которые определяют качество проводимой неинвазивной РП, являются ее продолжительность, частота интубаций и развития НП, а также длительность лечения в ОР.

Согласно литературным данным, продолжительность РП в условиях разных методов РП варьируется в зависимости от степени тяжести ОДН, ведущего механизма повреждения легочной паренхимы и его выраженности, а также количества и продолжительности сеансов НИВЛ. В среднем, необходимость в проведении НИВЛ сохраняется в пределах 3-6 суток [73, 95, 97, 193]. В условиях ВПО продолжительность РП составляет в среднем 1-4 суток [136, 175]. По результатам нашего исследования, длительность РП при раздельном использовании ВПО и НИВЛ не отличается от литературных данных, что еще раз подтверждает схожую клиническую эффективность этих методов РП. Нами было впервые показано, что продолжительность неинвазивной РП сокращается только у пациентов-респондеров в условиях любого метода РП. Необходимо отметить, что значимо продолжительность РП увеличивается у интубированных пациентов, которым применяли сочетание НИВЛ и ВПО. Таким образом, можно рассматривать данный показатель в качестве одного из предикторов интубации трахеи, как это было показано ранее М Antonelli et al. для пациентов в условиях НИВЛ. По их данным, вероятность интубации растет при проведении НИВЛ в течение 48 часов и более [33]. Наши собственные результаты продемонстрировали сокращение продолжительности РП при сочетании масочной НИВЛ и ВПО на 33% и 25% по сравнению с раздельным применением, соответственно. Таким образом, наряду с влиянием на газообмен, статистически значимое сокращение времени проводимой РП является одним из ключевых факторов, определяющих эффективность такой стратегии лечения.

Рассматривая данный показатель в качестве потенциально прогностически значимой переменной, нами было установлена взаимосвязь между длительностью РП и первичной нозологией. Это влияние прослеживалось среди пациентов с сочетанной травмой и абдоминальным сепсисом. По литературным данным, продолжительность РП при применении

масочной НИВЛ у пациентов с сочетанной травмой составляла, в среднем, 3 суток [97]. Однако, этот результат был достигнут практически непрерывной вентиляцией (23 часа в 1 сутки, 20 часов – во 2 сутки), что, безусловно, сопряжено с высоким риском образования пролежней лицевой области и аспирации, утечками (всем пациентам в указанной работе был установлен назогастральный зонд), дискомфортом пациентов. Более того, нами так же была продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью травматических повреждений и потенциальной длительностью РП, что диктует необходимость тщательного выбора стратегии РП. По результатам нашего исследования, у данного контингента пациентов среднесуточная длительность сеансов НИВЛ при сочетании с ВПО была меньше при схожей продолжительности РП, а в сравнении с отдельным использованием масочной НИВЛ – на 25% меньше. Таким образом, сочетанное применение масочной НИВЛ и ВПО является наиболее эффективным и безопасным способом РП у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, и представляется наиболее оптимальной стратегией лечения.

На сегодняшний день какие-либо исследования об изучении эффективности методов не инвазивной РП среди пациентов с абдоминальным сепсисом отсутствуют. Современные рекомендации по лечению пациентов с сепсисом, осложнившимся развитием гипоксемической ОДН, основываясь на единичных исследованиях, указывают на некоторое преимущество ВПО по сравнению с НИВЛ [70]. По некоторым данным, клиническая эффективность ВПО у пациентов с внелегочным сепсисом патофизиологически обоснована, так как позволяет снизить инспираторные усилия при высокой активности нейрореспираторного драйва [134]. При этом сепсис, и, в особенности, септический шок, являются независимыми предикторами неэффективности масочной НИВЛ [63]. Результаты нашего исследования показали, что сочетанное применение масочной НИВЛ и ВПО позволило сократить продолжительность РП на 40% по сравнению с НИВЛ, у данного контингента пациентов. Таким образом, несмотря на сокращение продолжительности РП в условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО, что говорит об эффективности этого метода у пациентов-респондеров, необходимы дальнейшие исследования для выявления ранних предикторов интубации и поиска оптимального способа неинвазивной РП у пациентов с сепсисом и высоким риском интубации.

В качестве ключевого критерия эффективности проводимой РП нами рассматривалась частота интубаций. Согласно литературным данным, задержка интубации при лечении гипоксемической ОДН является предиктором летального исхода [33, 73]. Результаты уже проведенных исследований и мета-анализов демонстрируют отсутствие различий в частоте интубаций при использовании масочной НИВЛ и ВПО [39, 61, 75, 194]. В широко известной работе J.-P. Frat было установлено преимущество применения ВПО перед НПО и сочетанием масочной НИВЛ и ВПО. Post-hoc анализ этого исследования показал, что в когорте пациентов с

$P_aO_2/FiO_2 < 200$  мм рт. ст. частота интубаций растет при сочетании масочной НИВЛ и ВПО по сравнению с ВПО, тогда как в общей популяции пациентов такие различия не наблюдались [78]. Однако, в данном исследовании превалирующей причиной развития ОДН была пневмония, которая сама по себе является одним из предикторов неэффективности НИВЛ [32]. Согласно нашим данным, при раздельном использовании масочной НИВЛ и ВПО различий в частоте интубаций не наблюдалось, что согласуется с данными литературы. При сочетании НИВЛ и ВПО частота интубаций была на 72,7% меньше по сравнению с НИВЛ, и на 57,1% меньше по сравнению с ВПО. Полученные нами результаты можно объяснить вышеописанной гипотезой о потенцировании всех положительных эффектов этих методов РП. Следует так же подчеркнуть, что, в отличие от работы J.-P. Frat с соавт., в нашем исследовании отсутствовали пациенты с внебольничной пневмонией. Это объясняет различия в полученных результатах, а также позволяет предположить, что, в зависимости от ведущей нозологии, эффективность лечения будет различаться, поэтому принципиально важным представляется идентификация таких когорт пациентов для последующей персонификации РП. Данное направление требует проведения дальнейших исследований.

На сегодняшний день в литературе описан ряд клинических и лабораторных показателей и прогностических шкал для оценки вероятности интубации в условиях НИВЛ и ВПО [91]. Нами была составлена математическая модель для верификации наиболее надежных предикторов интубации трахеи, которая включала в себя уже описанные выше показатели, а также ряд других переменных, которые, согласно корреляционному анализу, проспективно могли повлиять на вероятность перевода пациента на ИВЛ. Проведенный регрессионный анализ показал наиболее значимое влияние продолжительности неинвазивной РП и величины ВБД на вероятность интубации.

Важность продолжительности проводимой РП, как предиктора интубации, была уже показана в исследовании M. Antonelli с соавт., где после 48 часов проведения НИВЛ и сохраняющейся картине ОДН вероятность перевода на ИВЛ превышала 70% [33]. Согласно нашим данным, «пороговое значение», после которого увеличивается вероятность интубации, составляет 4,5 суток. Однако следует подчеркнуть, что это актуально только для пациентов в условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО, так как при раздельном использовании этих методов продолжительность РП у респондеров и интубированных пациентов была схожей.

Необходимость в проведении более длительной РП, по нашему мнению, скорее характеризует степень тяжести пациента, а даже по достижении данного «порогового значения» решение об эскалации РП может оставаться неочевидным. Принципиально важным представляется предварительное проведение скрининга для уточнения внелегочных причин ОДН, что особенно актуально у пациентов хирургического и травматологического профиля.

Интраабдоминальная гипертензия оказывает негативное влияние на все системы органов и часто становится пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности. Наличие внутрибрюшной гипертензии является независимым предиктором летального исхода в ОР [127]. В литературе сегодня ВБД не рассматривается в качестве независимого предиктора интубации. Согласно нашим собственным результатам, наличие внутрибрюшной гипертензии 1-й степени и ВБД свыше 18 см вод. ст. приводило к увеличению вероятности интубации. Таким образом, оценка ВБД в комплексе с респираторными факторами и интегральными индексами эффективности проводимой РП может дополнить клиническую картину для принятия решения о необходимости эскалации РП.

Особый интерес представляло сравнение влияния различных методов не инвазивной РП на частоту развития НП, так как последняя остается одной из наиболее распространенных внутрибольничных инфекций с частотой от 8% до 64% [115, 126, 187]. В современной литературе подобные данные практически не представлены. В некоторых источниках показано, что при развитии ОДН развитие НП происходит в 3,5-10% случаев, однако, она в то же время становится причиной перевода в ОР и инициации НИВЛ [73, 78, 95]. В нашем исследовании причиной поступления пациента в ОР было основное заболевание, а НП могла развиваться как осложнение после перенесенного критического состояния.

По нашим данным, частота НП составила 35,1%, однако она преимущественно развивалась у интубированных пациентов. Стоит отметить, что развитие ВАП у данных пациентов значимо влияло только на увеличение продолжительности ИВЛ. Это свидетельствует о том, что НП является преимущественно осложнением проводимой ИВЛ, как было ранее показано в отечественной литературе [22].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что среди пациентов-респондеров в условиях масочной НИВЛ частота НП значимо выше, чем при ее сочетании с ВПО, а у интубированных пациентов – значимо выше по сравнению с ВПО. Полученные результаты подтверждают взаимосвязь метода РП с частотой развития НП. Меньшая частота НП как у респондеров, так и интубированных пациентов наблюдалась именно в группах, где применяли ВПО изолированно или в сочетании с масочной НИВЛ. Это, по всей видимости, объясняется влиянием адекватного кондиционирования (увлажнения, очищения и согревания) вдыхаемого газа в условиях ВПО (что не реализуется при масочной НИВЛ) на функционирование локальной противоинфекционной защиты верхних дыхательных путей, что в итоге снижает риск возникновения НП и, в частности, ВАП [19, 24, 189].

Пациенты с тяжелой сочетанной травмой, согласно данным D. Kourenti с соавт., находятся в группе повышенного риска развития НП (36% из 827 пациентов, ОШ 2,89) [115]. Результаты нашего исследования продемонстрировали существенное сокращение частоты НП у

пациентов-респондеров в условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО по сравнению с НИВЛ. Такие различия можно объяснить эффективным кондиционированием вдыхаемого газа в условиях ВПО, как было описано ранее. Таким образом, сочетание масочной НИВЛ и ВПО при лечении ОДН у пациентов с сочетанной травмой может являться методом выбора с позиций снижения частоты внутрибольничных респираторных инфекций.

У пациентов с сепсисом и деструктивным панкреатитом частота НП оставалась схожей во всех подгруппах. По всей видимости, это связано с достаточно быстрой диссеминацией бактериальной флоры из первичного очага, что характерно для этой нозологии, и приводит к развитию инфекций респираторного тракта.

Важной задачей являлось сокращение длительности пребывания пациентов в ОР, так как длительное лечение в ОР ассоциировано с рядом ятрогенных и инфекционных осложнений, ростом фармакоэкономических затрат, а, по некоторым данным, – и с ростом летальности [122]. По разным данным, средняя продолжительность лечения в ОР у пациентов с гипоксемической ОДН составляет 6-12 суток в условиях любого способа РП [33, 73, 78, 95, 97, 193]. Согласно результатам нашего исследования, сочетание масочной НИВЛ и ВПО позволило сократить продолжительность лечения в ОР по сравнению с их изолированным применением.

Таким образом, нами было продемонстрировано, что сочетание НИВЛ и ВПО потенцирует терапевтические эффекты двух методов РП при развитии гипоксемической ОДН. Это позволило существенно уменьшить продолжительность РП, снизить частоту интубаций, частоту развития НП и сократить продолжительность лечения в ОР данного контингента пациентов. На основании полученных нами данных, можно рекомендовать сочетание масочной НИВЛ и ВПО к применению у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, что является первым шагом на пути к персонифицированной РП.

#### **4.2 Клиническая эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания в раннем периоде после экстубации**

Основным отличием проведенного нами исследования, от уже ранее проведенных работ, является то, что у всех пациентов сохранялась клиническая и лабораторная картина гипоксемической ОДН после экстубации. Стоит также отметить, что стратификация риска повторной интубации проводилась уже в процессе проведения статистического анализа.

В исследовании А. Thille с соавт. было показано, что ранняя масочная НИВЛ сразу после экстубации оказывает лучшее влияние на оксигенацию по сравнению с ВПО [179]. Наши собственные результаты продемонстрировали, что в первые часы после экстубации оксигенирующая функция легких улучшается в равной мере вне зависимости от метода РП. Вентиляционная функция легких практически не изменяется, однако для снижения ЧДД

масочная НИВЛ в сочетании с ВПО была более эффективна по сравнению с ВПО. Эти результаты свидетельствуют о схожем влиянии выбранных методов неинвазивной РП на показатели газообмена и вентиляции. В частности, ни в одной из подгрупп не было выявлено «взрывного» прироста  $P_aO_2/FiO_2$  в течение первого этапа исследования, что свидетельствует о тяжести ОДН.

Отдельно стоит отметить, что снижение  $P_aO_2/FiO_2$  на 7-е сутки в условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО было обусловлено сохраняющейся ОДН у 2-х пациентов, которые были в итоге повторно интубированы на 8-е и 9-е сутки. Остальным 20 пациентам этой подгруппы РП на этом этапе исследования уже не проводилась.

При оценке вентиляционной функции легких было продемонстрировано, что в условиях ВПО наблюдается долгосрочный эффект снижения  $P_aCO_2$ . С другой стороны, при использовании ВПО величина  $P_aCO_2$  была наибольшей после экстубации, что могло повлиять на полученные результаты. Полученные результаты свидетельствуют о наиболее эффективном снижении ЧДД при сочетании ВПО и НИВЛ.

Таким образом, у пациентов с гипоксемической ОДН в раннем постэкстубационном периоде любой метод РП в ранние часы после экстубации демонстрирует свою эффективность. Стоит отметить, что основное влияние на газообмен и вентиляцию отсрочено, преимущественно в период 24-72 часа. В эти сроки лечение более эффективным методом РП представляется сочетанное использование масочной НИВЛ и ВПО. Поэтому целесообразно проверить гипотезу о большей эффективности этого метода РП, для чего была выполнена сравнительная оценка продолжительности РП, частоты повторных интубаций, длительности лечения у данного контингента пациентов.

В имеющейся литературе не удалось найти данные о продолжительности РП после экстубации. Вероятнее всего, это связано с дизайном исследований подобного рода, который подразумевает проведение РП в течение ограниченного периода времени (как правило, 24-48 часов). Более того, подобные исследования изучают методологию РП у всех пациентов после экстубации, без учета когорты пациентов с клинико-лабораторной картиной гипоксемической ОДН. Полученные нами результаты показали, что, даже у пациентов-респондеров в раннем постэкстубационном периоде, неинвазивная РП достаточно длительна. У реинтубированных пациентов продолжительность РП может удлиниться в 2 раза и более по сравнению с пациентами-респондерами.

Результаты проведенного нами исследования выявили, что в условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО у пациентов-респондеров удалось сократить время проведения РП в среднем на 20% по сравнению с масочной НИВЛ и ВПО. Последующий статистический анализ результатов нашего исследования выявил, что наиболее существенную роль сокращение продолжительности РП в условиях масочной НИВЛ и ВПО играет в когорте пациентов с

абдоминальным сепсисом. Для них удалось сократить продолжительность РП при сочетанном применении НИВЛ и ВПО на 53,9% по сравнению с НИВЛ.

Это можно объяснить уже описанным ранее потенцированием терапевтических эффектов НИВЛ и ВПО, однако, как видно из полученных данных, требуется тщательного выбирать метод неинвазивной РП у пациентов с различными нозологиями. Для пациентов с абдоминальным сепсисом, которые находятся в группе риска низкой эффективности масочной НИВЛ, ведущую роль, вероятно, играет ВПО, модулирующая высокую активность нейрореспираторного драйва у данного контингента пациентов [63, 134]. Таким образом, для оптимального проведения РП после экстубации у пациентов с абдоминальным сепсисом необходимо сочетание НИВЛ и ВПО, так как это существенно сокращает продолжительность терапии. Имеющаяся тенденция к сокращению РП у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях ВПО диктует необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Важнейшим критерием эффективности проводимой РП является частота повторных интубаций трахеи. Согласно данным литературы, неудача при проведении неинвазивной РП и последующая реинтубация ведут к увеличению продолжительности госпитализации, росту материальных затрат на лечение, а также ассоциированы с ростом летальности [177].

По уже имеющимся данным, частота повторных интубаций у разных когорт пациентов при сравнении НИВЛ и ВПО остается схожей, вне зависимости от группы риска [98, 171]. Исключением является единственное исследование, где применялась НИВЛ с увлажнителем испарительного типа, которая, несмотря на разнообразные отрицательные эффекты, была эффективнее ВПО [99].

В недавнем исследовании A. W. Thille с соавт. было продемонстрировано существенное снижение частоты повторных интубаций у пациентов высокого риска при сочетании масочной НИВЛ и ВПО по сравнению с ВПО (12% и 18%) и развития ОДН de novo на 7 сутки (21% и 29%). Дополнительный анализ данных показал, что различия в частоте реинтубаций были преимущественно за счет пациентов с имеющейся гиперкапнией, тогда как для пациентов с нормальным уровнем  $PaCO_2$  не было выявлено статистически значимых различий [179]. Важно отметить, что в работе A. W. Thille с соавт. изучалось преимущественно профилактическое применение неинвазивной РП, в том числе для снижения риска постэкстубационной ОДН. Post hoc анализ показал, что частота повторных интубаций при сочетанном использовании масочной НИВЛ и ВПО, а так же ВПО отдельно, при развитии ОДН de novo после прекращения ИВЛ у пациентов высокого риска оставалась приблизительно одинаковой [180]. В нашем исследовании представлены данные о терапевтическом использовании методов неинвазивной РП, так как у всех пациентов после экстубации сохранялась клиническая и лабораторная картина гипоксемической ОДН.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что у пациентов низкого риска повторной интубации нет принципиальных отличий в эффективности разных методов неинвазивной РП. Таким образом, при наличии клинико-лабораторной картины ОДН респираторную поддержку может проводиться любым доступным методом. Два пациента, которым проводилась ВПО, были реинтубированы по причине присоединения НП. В обоих случаях исход лечения в ОР и госпитализации был благоприятный.

Полученные результаты демонстрируют низкую эффективность изолированного применения масочной НИВЛ у пациентов высокого риска и гипоксемической ОДН в раннем постэкстубационном периоде. Эти результаты согласуются с уже имеющимися литературными данными [88, 111]. В то же время, использование ВПО у данного контингента пациентов в качестве терапии первой линии позволило снизить частоту повторных интубаций на 55,6%, а в сочетании с НИВЛ – на 66,7%. Таким образом, для снижения частоты повторных интубаций у пациентов высокого риска и постэкстубационной гипоксемической ОДН целесообразным является проведение РП посредством ВПО или путем сочетания ее с масочной НИВЛ.

Согласно литературным данным, средняя продолжительность лечения в ОР пациентов после экстубации составляет 6-15 суток, и, как правило, не различается в зависимости от используемого метода РП [74, 111, 179]. В единственном исследовании было показано сокращение продолжительности лечения в ОР в среднем на 3 суток при использовании масочной НИВЛ по сравнению с ВПО [99]. По нашим данным, сочетание масочной НИВЛ и ВПО позволило значимо сократить продолжительность лечения в ОР по сравнению с НИВЛ.

Таким образом, у пациентов с гипоксемической ОДН в раннем постэкстубационном периоде наиболее эффективными методами лечения являются ВПО и сочетание НИВЛ и ВПО у пациентов высокого риска реинтубации. Свою эффективность сочетание масочной НИВЛ и ВПО продемонстрировала при абдоминальном сепсисе, что позволит в дальнейшем персонализировать РП на данном этапе лечения пациентов с гипоксемической ОДН.

#### **4.3 Клиническая эффективность высокопоточной оксигенотерапии у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения ИВЛ**

В современной литературе встречается критически мало работ, посвященных изучению клинической эффективности ВПО у пациентов-канюленосителей, несмотря на все более активное внедрение данного метода РП в стратегию отлучения от ИВЛ. Все доступные исследования по данной проблеме, как правило ограничены освещением краткосрочных эффектов ВПО непосредственно после разъединения пациента с респиратором.

Результаты немногочисленных перекрестных исследований о немедленной эффективности ВПО у пациентов-канюленосителей носят противоречивый характер. Работы Т.

Stripoli с соавт., и P. Lersritwimanmaen с соавт., не обнаружили значимых краткосрочных преимуществ ВПО, по сравнению с НПО, у данного контингента пациентов. Результаты этих исследований не выявили различий в показателях  $P_aO_2/FiO_2$ ,  $P_aCO_2$  и ЧДД при использовании ВПО и НПО в ранние сроки после прекращения ИВЛ [119, 173]. Следует отметить, что в исследовании T. Stripoli с соавт., были включены большей частью пациенты с церебральной недостаточностью и нарушенным нейро-респираторным драйвом, что могло повлиять на полученные результаты. В работе P. Lersritwimanmaen с соавт., период наблюдения не превышал 30 минут, что могло быть недостаточно для получения корректных результатов.

В то же время, результаты исследования D. Natalini с соавт. показали значимый прирост  $P_aO_2/FiO_2$  и снижение ЧДД при использовании ВПО со скоростью потока 50 л/мин по сравнению с НПО. Необходимо отметить, что в этом исследовании изучалась клиническая эффективность ВПО у пациентов, уже отлученных от респиратора (24 часа и более без ИВЛ) [143].

Согласно нашим данным, после отключения от респиратора у всех пациентов снижался  $P_aO_2/FiO_2$  и увеличивалась ЧДД. Эти изменения объясняются закономерным снижением давления в ДП и ростом работы дыхания пациента при наличии трахеостомической трубки с ограниченным внутренним диаметром [94]. Значимый прирост  $P_aO_2/FiO_2$  в условиях ВПО после разъединения с респиратором обусловлен созданием среднего положительного давления в ДП и альвеолах за счет высокой скорости потока и стабильного поддержания  $FiO_2$ . По нашему мнению, это приводит к дополнительному увеличению ФОЕ и обеспечивает профилактику дерекрутмента. Кроме того, использование ВПО с высокой скоростью потока через трахеостомическую канюлю уменьшает инспираторное усилие пациента по сравнению с НПО, позволяя поддерживать давление в ДП на более стабильном уровне в течение всего дыхательного цикла и позволяет, вероятно, снизить риск развития P-SILI [143]. Что не менее важно, компенсируется работа дыхания пациента, направленная на преодоление сопротивления трахеостомической канюли, и снижается ЧДД.

Отсутствие значимых различий  $P_aO_2/FiO_2$  в обеих группах на 3-и сутки исследования, несмотря на более высокие значения этого показателя у 80 % пациентов с ВПО, объясняется несколькими причинами. Во-первых, на данном этапе исследования имел место прирост  $P_aO_2/FiO_2$  более 300 мм рт. ст. у 36 % пациентов при использовании НПО, что закономерно при потенциально успешном отлучении от респиратора. Во-вторых, у 2 пациентов при использовании ВПО на 3-и сутки исследования развилась НП, что привело к значимому снижению  $P_aO_2/FiO_2$  у этих пациентов. На 9-е сутки у пациентов с НПО, которые еще не были отлучены от респиратора,  $P_aO_2/FiO_2$  был выше, чем у 1 пациента, который не был отлучен от респиратора в условиях ВПО. Снижение  $P_aO_2/FiO_2$  на 9-е сутки у пациента при использовании ВПО также было обусловлено развитием у него НП.

Анализ динамики ЧДД также показал немедленные и отсроченные положительные эффекты ВПО. Прирост ЧДД сразу после прекращения ИВЛ был значимо меньше в группе ВПО по сравнению с НПО, что обеспечивается описанными выше эффектами ВПО поддержания некоторого положительного давления в дыхательных путях и снижения работы дыхания. На более поздних этапах исследования наблюдали значимо меньшую ЧДД на протяжении 5 суток при использовании ВПО по сравнению с НПО.

В нашем исследовании уровень  $P_aCO_2$  не различался при использовании ВПО и НПО как сразу после прекращения ИВЛ, так и на более поздних этапах исследования. Следует отметить, что диапазон колебаний  $P_aCO_2$  был выше и чаще наблюдалась тенденция к гипокапнии при использовании НПО по сравнению с ВПО. Это может быть обусловлено соответствующими изменениями ЧДД на этапах отлучения от респиратора и уменьшением работы дыхания в условиях ВПО. Таким образом, результаты исследования выявили положительные вентиляционные эффекты ВПО у пациентов-канюленосителей при отлучении от ИВЛ.

Полученные результаты о значимом положительном влиянии ВПО на показатели газообмена и вентиляции в раннем и отсроченном периодах свидетельствуют об эффективном воздействии данного метода на оксигенирующую и вентиляционную функции легких в течение продолжительного времени. Эти данные обосновывают эффективность ВПО у пациентов-канюленосителей с точки зрения клинической патофизиологии и создают фундамент для ее рационального применения. Таким образом, проверка гипотезы о клинической эффективности ВПО у данного контингента пациентов является целесообразной и актуальной. По нашим данным, ключевыми факторами эффективности ВПО являются продолжительность отлучения от ИВЛ, длительность лечения и летальность, а также частота развития гнойно-септических осложнений.

Увеличение продолжительности сеанса спонтанного дыхания в 1-е сутки в условиях ВПО объясняется описанными выше положительными эффектами высокой скорости потока и эффективным влиянием на показатели газообмена и вентиляции. Более того, по всей видимости, использование ВПО оказывает влияние на субъективный комфорт пациентов, что вносит свой вклад в продолжительность спонтанного дыхания. На 5-е сутки различия нивелировались, что так же закономерно при потенциально успешном прекращении ИВЛ у пациентов-респондеров в условиях НПО.

Таким образом, возможно выявление потенциальных пациентов-респондеров при использовании ВПО – чем больше время без ИВЛ в 1-е сутки, тем больше вероятность, что в последующие сутки оно будет увеличиваться.

Сокращение времени отлучения от респиратора объясняется совокупным влиянием ВПО на газообмен и вентиляцию и большим ежесуточным временем без ИВЛ. По имеющимся

немногочисленным литературным данным, прекращение ИВЛ у пациентов-канюленосителей является более длительным процессом. При использовании алгоритма с пролонгированной ВВЛ и поэтапным снижением PS отлучение от респиратора может занимать в среднем 16 суток, а при раннем прекращении вентиляции посредством НПО с чередованием сеансов ВВЛ – в среднем 11 суток [108]. По сравнению с приведенными данными, использование ВПО у пациентов-канюленосителей сокращает время отлучения более чем на 60% по сравнению с протоколом раннего прекращения ИВЛ с использованием НПО, и на 75% – по сравнению с протоколом пролонгированной ВВЛ.

Таким образом, раннее прекращение ИВЛ с проведением РП посредством ВПО представляется наиболее эффективным методом отлучения от респиратора пациентов-канюленосителей.

В нашем исследовании частота успешных случаев отлучения от респиратора статистически не различалась, что можно объяснить сравнительно небольшим количеством наблюдений, а также возможным влиянием иных факторов на вероятность успешного отлучения от респиратора. Тем не менее, неудача при отлучении от респиратора была ассоциирована с летальным исходом в ОР. Поэтому в ходе статистического анализа нами были определены факторы, потенциально влияющие на успешность отлучения от респиратора и летальность.

Ключевым фактором, определяющим неудачу при отлучении пациента, являлась НП. Нозокомиальная пневмония (в том числе ВАП) является одной из наиболее частых инфекций в ОР, которая остается ведущей причиной смертности среди внутрибольничных инфекций [187]. Риск развития НП зависит от значительного количества различных респираторных и не респираторных факторов, таких как наличие хронических заболеваний (неврологических и органов дыхания) или черепно-мозговой травмы, возраст, перенесенный ОРДС, реинтубация, трахеостомия, частая смена дыхательного контура, наличие назогастрального зонда, транспортировка пациента и многих других [54]. В единственном исследовании показано существенное снижение частоты НП при использовании ВПО у пациентов-канюленосителей после челюстно-лицевых хирургических вмешательств по сравнению с НПО [184].

Результаты выполненного нами исследования продемонстрировали снижение частоты НП при отлучении от респиратора посредством ВПО. Это можно объяснить различным влиянием методов РП при отлучении от респиратора на функционирование мукоцилиарного клиренса. В условиях НПО поддержание адекватного температурного режима и влажности невозможно, так как при использовании ТВО с подачей кислорода с низким потоком только лишь уменьшается потеря влаги за счет адсорбции некоторого ее количества гидрофобным или гигроскопичным материалом, а вдыхаемая воздушно-газовая смесь нагревается за счет собственного тепла

организма. Отдельно следует подчеркнуть, что, по некоторым данным, использование ТВО является отдельным фактором риска развития НП [123].

Таким образом, использование ВПО при отлучении от респиратора позволяет снизить частоту развития или рецидива НП посредством адекватного увлажнения и согревания вдыхаемой воздушно-газовой смеси.

Одинаковая частота НП у пациентов с абдоминальным сепсисом объясняется несколькими причинами. По нашему мнению, несмотря на схожую тяжесть состояния и длительность ИВЛ, вне зависимости от диагноза, на развитие НП у пациентов с сепсисом повлияло несколько факторов. Во-первых, этим пациентам чаще проводилась транспортировка – в экстренную операционную для ревизионных хирургических вмешательств, на компьютерную томографию при неясной клинической картине и поиске не санированного инфекционного очага. Во-вторых, были экстубированы и в дальнейшем реинтубированы 87,5% (n=7) пациентов с сепсисом, тогда как у пациентов с другими нозологиями такой частоты реинтубаций не наблюдалось. Оба эти фактора являются независимыми предикторами развития НП [114]. При других нозологиях снижение частоты НП объясняется уже описанным влиянием ВПО на восстановление и поддержание функций мерцательного эпителия дыхательных путей и мукоцилиарного клиренса.

Таким образом, с позиции снижения частоты развития нозокомиальной пневмонии, ВПО является методом выбора при отлучении от респиратора у пациентов с исходной тяжелой пневмонией, а также может быть рассмотрена в качестве метода РП у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Следует особо подчеркнуть факт, что в нашем исследовании наличие ВАП у пациента к моменту отлучения от респиратора не ухудшало результатов лечения. Прекращение ИВЛ у пациентов с клинико-лабораторной картиной ВАП не увеличивало продолжительность РП и не приводило к увеличению количества рецидивов пневмоний, а использование ВПО сокращало период отлучения от респиратора. Таким образом, у данного контингента пациентов процесс отлучения от ИВЛ может быть инициирован как можно раньше, без потери эффективности в условиях ВПО. Несмотря на отсутствие различий в наступлении неблагоприятных исходов при использовании разных методов РП, ВПО представляется более эффективной, так как сокращает продолжительность отлучения от респиратора и снижает частоту развития НП в дальнейшем.

В современной литературе не представлены данные о сравнении длительности госпитализации при использовании ВПО и НПО у пациентов-канюленосителей. Полученные нами результаты продемонстрировали возможность сокращения продолжительности лечения в ОР и стационаре при использовании ВПО на этапе отлучения от респиратора. Это объясняется

вышеперечисленными положительными эффектами ВПО, сокращением продолжительности отлучения от респиратора и меньшей частотой развития НП у данного контингента пациентов.

Отсутствие различий в летальности обусловлено, по всей видимости, исходной тяжестью состояния пациентов и большим количеством внелегочных факторов (характер хирургических вмешательств, канюленосительство после перевода из ОР, внелегочные осложнения на ранних и поздних этапах лечения), влияющих на результат лечения. Согласно результатам нашего исследования, наибольшее влияние на внутрибольничную летальность оказывали возраст пациентов, реинтубация пациента на ранних этапах лечения ОДН и канюленосительство в момент перевода пациента из ОР в профильное отделение. Анализ и учет факторов, оказавших наибольшее влияние на внутрибольничную летальность, может быть полезно для оптимизации стратегии лечения при отлучении от респиратора пациентов-канюленосителей.

По разным данным, возраст является одним из факторов риска неудачного отлучения от ИВЛ (у интубированных пациентов) и внутрибольничной летальности [66, 176]. По данным А. Thille с соавт., риск неблагоприятного исхода у интубированных пациентов увеличивается после 65 лет. Однако, литературных данных, касающихся пациентов-канюленосителей, на сегодняшний день нет. Результаты выполненного нами исследования показали, что риск летального исхода увеличивается у пациентов-канюленосителей, начиная с более «молодого» возраста по сравнению с интубированными пациентами.

По данным исследований последних лет, неудачная плановая экстубация и последующая реинтубация ухудшает результаты лечения, с ростом летальности до 26-50% [83, 150, 176]. Нами было показано, что риск неблагоприятного исхода при реинтубации увеличивался в 9,7 раз. Таким образом, для улучшения результатов лечения требуется тщательная и взвешенная оценка наибольшего количества факторов риска неудачной экстубации [177]. Ранняя трахеостомия с последующим отлучением от ИВЛ в условиях ВПО у таких пациентов может улучшить выживаемость, однако требуется продолжение исследований в данном направлении.

Интересной также представляется оценка влияния имеющейся трахеостомической канюли после перевода из ОР в профильное отделение. Современные литературные данные о влиянии канюленосительства на летальность немногочисленны и имеют кардинально различные результаты. По данным С. Clec'h с соавт., а также G. Hernandez Martinez с соавт., канюленосительство после перевода из ОР в профильное отделение связано с ростом внутрибольничной летальности [53, 128]. В то же время результаты исследования R. Fernandez с соавт. не выявили значимого влияния канюленосительства на летальность [72]. Наши собственные данные согласуются с результатами исследований С. Clec'h с соавт. и G. Hernandez Martinez с соавт. Таким образом, наличие трахеостомической канюли у пациента после перевода в отделение напрямую влияет на результаты лечения.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали значимые различия между методами неинвазивной РП на разных этапах лечения гипоксемической ОДН и обосновали значимо большую эффективность сочетания масочной НИВЛ и ВПО при развитии дыхательных расстройств и после экстубации, а также клиническую эффективность ВПО при отлучении от респиратора пациентов-канюленосителей. Результаты данной работы так же показали когорты пациентов, для которых сочетание масочной НИВЛ и ВПО, а также отлучение от респиратора в условиях ВПО, наиболее эффективны, что является принципиально важным для персонифицированной терапии гипоксемической ОДН. Выявленные предикторы интубации, а также факторы риска летальности на этапе прекращения ИВЛ у пациентов-канюленосителей позволят дополнить уже доказанные факторы для обеспечения и реализации персонифицированной неинвазивной респираторной поддержки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипоксемическая острая дыхательная недостаточность характеризуется развитием тяжелой гипоксемии, в основе которой лежат несоответствие вентиляции и перфузии, увеличение объема шунтирующей крови, или нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [13]. На сегодняшний день эпидемиология гипоксемической ОДН достаточно обширна, а сохраняющаяся высокая летальность делает ее одной из наиболее актуальных и прикладных проблем современной медицины критических состояний [112, 170].

В основе лечения ОДН лежит временное протезирование функции внешнего дыхания, основным требованием к которой является безопасность для пациента, которая определяется принципами безопасной РП. Концепция безопасности для пациента реализована, в первую очередь, посредством различных методов неинвазивной РП, которая обладает рядом преимуществ перед ИВЛ, но, ввиду различной тяжести течения дыхательных расстройств, не всегда может ее полностью заменить. Поэтому принципиально важно рассматривать гипоксемическую ОДН как синдром, имеющий свою этапность развития и разнообразные варианты течения, которым должна соответствовать проводимая РП [6]. При развитии ОДН критическим является правильный выбор метода неинвазивной РП, определение критериев ее неэффективности и своевременная интубация [80, 91]. По мере разрешения тяжелых дыхательных нарушений, требовавших проведения принудительной ИВЛ, наступает критически важный этап ее прекращения. Прекращение ИВЛ осуществляется посредством экстубации или путем отлучения от респиратора в случае канюленосительства. Для первой категории пациентов не менее важен оптимально подобранный метод неинвазивной РП, который позволит как профилактировать, так и эффективно продолжить лечение ОДН после экстубации, для минимизации риска повторной интубации трахеи [177]. Для наиболее тяжелого контингента пациентов, которым ввиду продолжительности ИВЛ и тяжести ОДН была выполнена трахеостомия, принципиально важен эффективный способ отлучения от респиратора, ассоциированный с его наименьшей продолжительностью и минимизацией гнойно-септических осложнений [188].

Неинвазивная РП сегодня является первой линией терапии гипоксемической ОДН и реализуется посредством НИВЛ или ВПО. При развитии ОДН и в раннем постэкстубационном периоде данные методы РП не уступают друг другу в клинической эффективности, хотя четкие рекомендации относительно выбора метода и стратегии лечения отсутствуют [11, 99, 162, 172, 194]. Гораздо меньше исследований посвящено изучению эффективности сочетания масочной НИВЛ и ВПО на описанных выше этапах лечения ОДН, а имеющиеся на сегодняшний день данные не дают четкого ответа о преимуществах такого метода РП [49, 78, 179]. Помимо этого, в литературе практически не изучен вопрос эффективности ВПО у пациентов-канюленосителей на

этапе прекращения ИВЛ, а имеющиеся данные ограничены небольшими перекрестными «физиологическими» исследованиями [56, 119, 143, 173]. Имеющиеся неопределенности и отсутствующие данные, рост интереса к применению в постпандемическую эпоху и необходимость в персонализации методов неинвазивной РП послужили причиной данного исследования, определили его цель и задачи.

Целью нашего исследования было улучшение результатов лечения пациентов с гипоксемической ОДН на разных этапах лечения посредством использования различных методов неинвазивной респираторной поддержки.

Поставленная цель определила задачи настоящей работы: изучить клиническую эффективность неинвазивной масочной вентиляции легких, высокопоточной оксигенотерапии и их сочетания у пациентов на разных этапах лечения гипоксемической ОДН, изучить клиническую эффективность ВПО у пациентов-канюленосителей при отлучении от респиратора, предложить наиболее эффективный и безопасный алгоритм применения неинвазивной РП у данного контингента пациентов.

В исследование был включен 191 пациент с гипоксемической ОДН, которые были распределены на три группы, в зависимости от этапа лечения: развитие дыхательных расстройств, прекращение ИВЛ посредством экстубации или отлучения от респиратора после трахеостомии. Для каждой группы были определены методы неинвазивной РП и ряд сравниваемых параметров для последующей оценки эффективности проводимой терапии.

При развитии гипоксемической ОДН (в среднем на  $2,17 \pm 0,97$  сутки) сравнивали клиническую эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания посредством оценки частоты интубации, длительности РП, лечения в ОР и госпитализации, частоты развития НП у интубированных и неинтубированных пациентов.

В раннем постэкстубационном периоде (продолжительность ИВЛ в среднем  $83,03 \pm 49,9$  часов) и сохраняющейся ОДН после экстубации сравнивали клиническую эффективность масочной НИВЛ, ВПО и их сочетания посредством оценки частоты интубации, длительности РП, лечения в ОР.

На этапе прекращения ИВЛ у пациентов-канюленосителей (продолжительность вентиляции в среднем  $8,68 \pm 3,83$  суток) сравнивали клиническую эффективность сеансов самостоятельного дыхания в условиях НПО или ВПО, чередующихся с НИВЛ, посредством оценки параметров газообмена, длительности сеанса спонтанного дыхания, продолжительности и успешности отлучения, частоты развития легочных осложнений.

Всем пациентам проводилась стандартизованная респираторная поддержка в соответствии с разработанным протоколом. При развитии ОДН и после экстубации пациенты распределялись на три подгруппы, в которых РП проводили посредством масочной НИВЛ или

ВПО изолированно, либо путем сочетания масочной НИВЛ и ВПО. У пациентов-канюленосителей отлучение от респиратора проводили сеансами НПО или ВПО через трахеостомическую гарнитуру в сочетании с вспомогательной вентиляцией легких. Успешным считали отлучение, при котором ВВЛ не возобновляли более 24 часов.

Исходные значения характеристики степени тяжести, клинических и лабораторных показателей в изучаемых группах и подгруппах были схожими и статистически не отличались друг от друга. В каждой группе сравнивали динамику газообмена, продолжительность РП или отлучения от респиратора, частоту интубаций и реинтубаций, успешных случаев отлучения, частоту развития или рецидива легочных гнойно-септических осложнений, длительность лечения в ОР и госпитализации, летальность. Помимо этого, осуществляли поиск факторов, потенциально влияющих на результаты лечения и ухудшающих исход.

При развитии гипоксемической ОДН в подгруппах наблюдали схожую динамику показателей газообмена, за исключением статистически значимой более высокой ЧДД в условиях ВПО, по сравнению с НИВЛ и их сочетанием, через 1 час после инициации РП ( $p < 0,05$  между подгруппами). При этом смена масочной НИВЛ на ВПО не сопровождалась ухудшением показателей газообмена и вентиляции. В отсроченном периоде (24 часа и более от начала РП) выявили наиболее интенсивный рост  $P_aO_2/FiO_2$  при сочетании масочной НИВЛ и ВПО ( $p < 0,05$  между подгруппами) на исходе первых суток терапии, что позволило трактовать данный показатель как потенциальный предиктор эффективности РП.

Продолжительность РП в подгруппах была различной, наименьшей – в условиях сочетания НИВЛ и ВПО, в общей популяции пациентов, составив 3 [3; 4] суток, тогда как в условиях НИВЛ – 5 [4; 6] суток, и ВПО – 5 [4; 5] суток ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно). Среди пациентов, у которых проводимая РП была эффективной, различия в подгруппах сохранялись, составив 4,5 [4; 5,75] суток при использовании НИВЛ, в условиях ВПО – 4 [3,25; 5] суток, при их сочетании – 3 [3; 4] суток ( $p=0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно). При сравнении продолжительности РП у интубированных и пациентов-респондеров значимые различия наблюдались только при сочетании НИВЛ и ВПО, составили 5 [4; 5] и 3 [3; 4] суток, соответственно ( $p < 0,05$ ), что так же позволило в дальнейшем рассматривать данный показатель в качестве предиктора эффективности РП. Среди пациентов с тяжелой сочетанной травмой и абдоминальным сепсисом продолжительность РП в условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО так же оказалась наименьшей.

Наиболее важным показателем, отражающим эффективность проводимой РП и оказывающим прямое влияние на результаты лечения пациентов, является частота интубаций, которая составила 27,3%. При изолированном применении НИВЛ были интубированы 40,7% ( $n=11$ ), ВПО – 30,4% ( $n=7$ ), при их сочетании – 11,1% ( $n=3$ ) пациентов ( $p < 0,05$  между НИВЛ и

сочетанием НИВЛ и ВПО). Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что предикторами, определяющими вероятность интубации трахеи, являлись продолжительность РП более 4,5 суток в условиях сочетания НИВЛ и ВПО (чувствительность 67%, специфичность 68%; AUC ROC 0,747 с 95%-ДИ 0,621-0,872), а также ВБД свыше 18 см вод. ст. в условиях любого метода РП (чувствительность 62%, специфичность 80%; AUC ROC 0,757 с 95%-ДИ 0,631-0,883).

Результаты нашего исследования показали, что НП, как наиболее частое инфекционное осложнение в ОР, развивалась у 35,1% пациентов, при этом в 71,4% случаев – у интубированных пациентов после перевода на ИВЛ. У пациентов-респондеров частота ее развития составила 21,4% ( $p < 0,001$  по сравнению с интубированными пациентами). При сравнении частоты НП у пациентов-респондеров было установлено, что при сочетании НИВЛ и ВПО она развивается на 71,4% реже по сравнению с изолированным применением масочной НИВЛ ( $p = 0,018$ ). У интубированных пациентов НП развивалась на 70% у пациентов, которые до интубации находились на ВПО по сравнению с теми, кому проводилась НИВЛ ( $p = 0,047$ ). Стоит отметить, что НП развивалась у 33,3% пациентов с тяжелой сочетанной травмой. У пациентов-респондеров в условиях сочетания НИВЛ и ВПО пневмония не развивалась, тогда как в условиях изолированной НИВЛ – у 6 пациентов ( $p = 0,002$ ).

Вышеизложенные результаты позволили сократить продолжительность лечения в ОР при сочетанном использовании масочной НИВЛ и ВПО на 30% по сравнению с изолированным применением НИВЛ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали более высокую клиническую эффективность сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО при развитии гипоксемической ОДН, что в общей популяции было выражено в снижении частоты интубаций, а сокращение продолжительности РП и частоты НП при тяжелой сочетанной травме, сокращение продолжительности РП при абдоминальном сепсисе позволяет рекомендовать данный метод неинвазивной РП в качестве наиболее оптимального у данного контингента пациентов.

В раннем постэкстубационном периоде в первые часы после начала неинвазивной РП не выявили значимых различий в показателях газообмена и вентиляции, за исключением разницы в ЧДД в среднем на 15% больше в условиях ВПО по сравнению с сочетанием ее с НИВЛ ( $p < 0,05$ ). В отсроченном периоде наблюдали более интенсивный рост  $P_aO_2/FiO_2$  и снижение ЧДД при сочетании НИВЛ и ВПО по сравнению с НИВЛ, на 1-е и 3-и сутки ( $p < 0,05$ ). В условиях ВПО  $P_aO_2/FiO_2$  на 3-и сутки был выше по сравнению с НИВЛ, но ЧДД при этом была выше, по сравнению с сочетанием НИВЛ и ВПО ( $p < 0,05$ ). В целом, динамика показателей газообмена характеризовалась достаточно медленным приростом во всех трех подгруппах, наилучшие показатели регистрировались не ранее, чем через 24-72 часа после экстубации.

Продолжительность РП была различной в подгруппах, среди всех пациентов наименьшей была в условиях сочетания НИВЛ и ВПО, составив 4 [3; 5] суток, тогда как в условиях НИВЛ – 6 [5; 8,5] суток, и ВПО – 6 [4; 7] суток ( $p = 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно). У пациентов-респондеров различия в подгруппах сохранялись. В условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО время РП составило 4 [3; 5] суток, тогда как при применении НИВЛ – 5 [5; 6] суток, в условиях ВПО – 5 [4; 6] суток ( $p=0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно). Так же необходимо отметить, что среди пациентов с абдоминальным сепсисом продолжительность РП в условиях сочетания масочной НИВЛ и ВПО так же оказалась наименьшей – 3 [3; 5] суток, что было значимо меньше по сравнению с НИВЛ.

Частота повторных интубаций в общем составила 28,1%. При изолированном применении НИВЛ были интубированы 42,9% ( $n=9$ ), ВПО – 28,6% ( $n=6$ ), при их сочетании – 13,6% ( $n=3$ ) пациентов, различия статистически не были значимы. При дальнейшем анализе было выявлено, что в зависимости от степени риска реинтубации значимо различается как их частота – 10% при низком риске, 36,3% при высоком ( $p < 0,05$ ), так и летальность – нулевая при низком риске, и 20,5% при высоком ( $p < 0,05$ ). Поэтому было проведено сравнение частоты реинтубаций у пациентов низкой и высокой степени риска. Таким образом, было установлено, что при использовании масочной НИВЛ частота реинтубаций составила 69,2%, ВПО – 25% ( $p < 0,05$  по сравнению с НИВЛ), сочетании НИВЛ и ВПО – 20% ( $p < 0,05$  по сравнению с НИВЛ). Таким образом, был доказан тезис о низкой эффективности терапевтического применения масочной НИВЛ при гипоксемической ОДН в раннем постэкстубационном периоде, ранее декларировавшийся в зарубежной литературе.

Таким образом, сократилась продолжительность лечения в ОР при сочетанном использовании масочной НИВЛ и ВПО на 35,7% по сравнению с изолированным применением НИВЛ ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования продемонстрировали схожую эффективность ВПО и сочетания масочной НИВЛ и ВПО для снижения частоты повторных интубаций у пациентов высокого риска, однако сокращение продолжительности РП у пациентов с абдоминальным сепсисом и лечения в ОР в условиях сочетанного применения НИВЛ и ВПО представляется направлением для дальнейшего изучения и последующей персонализации проводимой терапии.

Изучение клинической эффективности ВПО на этапе отлучения от респиратора пациентов-канюленосителей было не менее важным направлением. У данного, наиболее тяжелого, контингента пациентов крайне мало научных данных о возможностях неинвазивной РП на данном этапе лечения. Результаты исследований об эффективности ВПО при использовании трахеостомического коннектора противоречивы и не рассматривают данный метод РП с точки зрения его применения в долгосрочной перспективе.

Была выявлена различная динамика показателей газообмена у пациентов в условиях НПО и ВПО как непосредственно после отключения от респиратора, так и в отсроченном периоде. Несмотря на значимое снижение  $P_aO_2/FiO_2$  и рост ЧДД в обеих подгруппах после прекращения ВВЛ, у пациентов в условиях ВПО  $P_aO_2/FiO_2$  был в среднем выше на 14,6% через 1 час ( $p < 0,001$ ), и на 7,3% через 6 часов по сравнению с НПО ( $p \leq 0,001$ , соответственно). Подобные различия сохранялись через 1, 2 и 5 сутки после первого отключения от респиратора. ЧДД в обеих подгруппах значимо рос после разъединения с респиратором, однако в условиях ВПО – на 8,3% меньше ( $p < 0,001$ ), а через 6 часов – на 13,6% меньше по сравнению с НПО ( $p \leq 0,001$ ). Различия в ЧДД сохранялись на протяжении 5 суток исследования.

Благодаря такому влиянию на оксигенирующую и вентиляционную функции легких в условиях ВПО уже в 1-е сутки удалось добиться более длительного времени без ИВЛ по сравнению с НПО ( $p < 0,001$ ), и данные различия сохранялись на 2-е и 3-и сутки после первого разъединения с респиратором. Таким образом, при использовании ВПО удавалось в более короткие сроки существенно увеличивать продолжительность спонтанного дыхания без потребности возобновления ИВЛ. Исходя из вышеизложенного, продолжительность отлучения от респиратора у пациентов-канюленосителей при использовании ВПО сократилась в среднем на 46,7% ( $p < 0,001$ ).

Частота успешных случаев отлучения от респиратора не различалась при использовании НПО и ВПО, однако неудача при отлучении была ассоциирована с летальным исходом, что продиктовало необходимость поиска дополнительных факторов, влияющих на риск смерти. В подавляющем количестве случаев ведущей причиной была НП.

Результаты исследования продемонстрировали, что в условиях отлучения при использовании ВПО частота НП сокращалась на 61,5% ( $p < 0,05$ ). При этом имелась отчетливая тенденция к снижению частоты НП в условиях ВПО у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, а также значимое сокращение частоты НП у пациентов с исходной тяжелой пневмонией ( $p < 0,05$ ). Наличие ВАП до инициации отлучения при этом не влияло на ее продолжительность, что позволило сделать вывод о безопасности более раннего прекращения ИВЛ даже в условиях не до конца разрешенной пневмонии.

Вышеизложенные результаты позволили сократить продолжительность лечения в ОР при отлучении от респиратора пациентов-канюленосителей посредством ВПО на 26,1% ( $p < 0,05$ ) и госпитализации на 23,5% ( $p < 0,05$ ). Летальность не различалась в зависимости от выбранного метода отлучения, что было связано с большим количеством факторов у данного контингента пациентов, которые потенциально могли повлиять на вероятность летального исхода.

По нашим данным, на вероятность внутрибольничного летального исхода влияли возраст пациента-канюленосителя старше 53 лет (чувствительность 81,3%, специфичность 85,3%, AUC

ROC 0,856 (95%-ДИ 0,722-0,989,  $p < 0,001$ )), реинтубация до формирования трахеостомии (ОШ=9,667, 95%-ДИ 2,414-38,713), а также канюленосительство после перевода из ОР ( $p < 0,05$ ). При сравнении данных факторов в каждой подгруппе выявили только тенденцию роста летальности у пациентов-канюленосителей старше 53 лет в условиях НПО.

Результаты исследования наглядно продемонстрировали более высокую клиническую эффективность сочетанного использования масочной НИВЛ и ВПО при развитии гипоксемической ОДН и сразу после экстубации, а также ВПО на этапе прекращения ИВЛ у пациентов-канюленосителей. Были определены категории пациентов, для которых сочетание НИВЛ и ВПО было наиболее эффективным. Это пациенты с тяжелой сочетанной травмой и абдоминальным сепсисом при манифестации ОДН, и пациенты с абдоминальным сепсисом в раннем постэкстубационном периоде.

Полученные результаты демонстрируют практически не изученную область для дальнейших научных исследований, которые необходимы для проверки выявленных нами предикторов, а также для определения эффективности методов РП для дальнейшей, более тщательной персонализации проводимой терапии у различного контингента пациентов на разных этапах лечения гипоксемической ОДН.

## ВЫВОДЫ

1. При развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности сочетанное применение масочной неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии сокращало продолжительность респираторной поддержки на 33% по сравнению с масочной неинвазивной вентиляцией легких ( $p=0,001$ ), и на 25% по сравнению с высокопоточной оксигенотерапией ( $p < 0,05$ ), частоту интубаций на 72,7% ( $p < 0,05$ ), частоту развития нозокомиальной пневмонии у неинтубированных пациентов на 71,4% ( $p = 0,018$ ) и длительность лечения в отделении реанимации на 30% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с неинвазивной вентиляцией легких. Сочетанное применение масочной неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у неинтубированных пациентов с тяжелой сочетанной травмой сокращало продолжительность респираторной поддержки на 25% без развития нозокомиальной пневмонии ( $p = 0,002$  по сравнению с неинвазивной вентиляцией легких), а при абдоминальном сепсисе – на 40% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с неинвазивной вентиляцией легких.

2. Предикторами интубации трахеи при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности являлись продолжительность сочетанного применения масочной неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии более 4,5 суток (чувствительность 67%, специфичность 68%, AUC ROC 0,747 с 95%-ДИ 0,621-0,872), а также внутрибрюшное давление выше 18 см вод. ст. для любого метода респираторной поддержки (чувствительность 62%, специфичность 80%, AUC ROC 0,757 с 95%-ДИ 0,631-0,883).

3. У пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью в раннем постэкстубационном периоде сочетанное применение масочной неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии сокращало продолжительность респираторной поддержки на 16,7% по сравнению с неинвазивной вентиляцией легких и с высокопоточной оксигенотерапией ( $p=0,01$  и  $p < 0,05$ ), продолжительность лечения в отделении реанимации на 35,7% по сравнению с неинвазивной вентиляцией легких ( $p < 0,05$ ). Применение высокопоточной оксигенотерапии или сочетание ее с неинвазивной вентиляцией легких снижало частоту реинтубаций на 55,6% и 66,7% по сравнению с масочной неинвазивной вентиляцией легких ( $p < 0,05$ ) у пациентов высокого риска. Сочетанное применение масочной неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у пациентов-респондеров с абдоминальным сепсисом уменьшало продолжительность респираторной поддержки на 53,9% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с неинвазивной вентиляцией легких.

4. У пациентов-канюленосителей на этапе прекращения искусственной вентиляции легких высокопоточная оксигенотерапия сокращала продолжительность отлучения от респиратора на 46,7% ( $p < 0,001$ ), частоту развития нозокомиальной пневмонии – на 61,5% ( $p <$

0,05), в том числе у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией ( $p < 0,05$ ), продолжительность лечения в отделении реанимации – на 26,1% ( $p < 0,05$ ) и госпитализации – на 23,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с низкопоточной оксигенотерапией.

5. Значимое влияние на внутрибольничную летальность у пациентов-канюленосителей на этапе прекращения искусственной вентиляции легких оказывали возраст старше 53 лет (чувствительность 81,3%, специфичность 85,3%, AUC ROC 0,856 (95%-ДИ 0,722-0,989), реинтубация до формирования трахеостомы (ОШ=9,667, 95%-ДИ 2,414-38,713,  $p=0,001$ ), канюленосительство после перевода из отделения реанимации ( $p < 0,05$ ).

6. Предложенный к использованию алгоритм сочетанного применения неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии позволил сократить частоту интубаций трахеи на 72,7%, частоту реинтубации среди пациентов высокого риска – на 55-66,7% и продолжительность лечения в отделении реанимации – на 35,7%, а у пациентов-канюленосителей сократить продолжительность отлучения от респиратора на 46,7%, частоту развития нозокомиальной пневмонии – на 61,5%, длительность лечения в отделении реанимации – на 26,1% и госпитализации – на 23,5%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сочетанное применение неинвазивной масочной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии целесообразно в следующих клинических ситуациях:

- а) при развитии гипоксемической ОДН у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и абдоминальным сепсисом;
- б) в раннем постэкстубационном периоде у пациентов высокого риска повторной интубации трахеи и с абдоминальным сепсисом.

2. При манифестации гипоксемической ОДН целесообразно использовать следующий алгоритм сочетанного использования масочной НИВЛ и ВПО:

- а) необходимо сразу начать сеанс масочной НИВЛ. Параметры вентиляции следует настраивать таким образом, чтобы ДО соответствовал 6-8 мл/кг идеальной массы тела, ПДКВ – в пределах 5-10 см вод. ст.,  $FiO_2$  до достижения  $SpO_2$  более 92-94%. В течение сеанса НИВЛ следует мониторировать объем утечек и асинхронии, которые требуют немедленной коррекции, так как потенциально снижают эффективность процедуры;
- б) по окончании сеанса масочной НИВЛ следует сразу начать ВПО со скоростью потока 50-60 л/мин, температурой газовой смеси 31 С,  $FiO_2$  до достижения  $SpO_2$  более 92-94%. ВПО следует использовать непрерывно до следующего сеанса НИВЛ;
- в) количество и длительность сеансов масочной НИВЛ следует устанавливать индивидуально, но не менее 6 часов в сутки;
- г) при эффективности проводимой терапии и разрешении клинико-лабораторных признаков гипоксемической ОДН целесообразно сокращать сначала общую продолжительность масочной НИВЛ вплоть до ее отмены, а затем деэскалировать ВПО путем снижения  $FiO_2$ , а затем скорости потока;
- д) решение об интубации трахеи следует принимать на основании динамики общепринятых показателей, а также следует учитывать наличие внутрибрюшной гипертензии 1 степени и выше, как независимый фактор неэффективности любого метода РП;
- е) при продолжительности неинвазивной РП в условиях сочетанного применения масочной НИВЛ и ВПО более 4,5 суток следует рассмотреть необходимость интубации трахеи ввиду низкой эффективности проводимой терапии, а также целесообразно провести скрининг с целью поиска не дренированных очагов инфекции, поддерживающих клиническую картину ОДН.

3. В раннем постэкстубационном периоде целесообразно использовать следующий алгоритм сочетанного использования масочной НИВЛ и ВПО:

- а) при наличии признаков гипоксемической ОДН после экстубации необходимо сразу начать сеанс масочной НИВЛ. Параметры вентиляции следует настраивать таким образом, чтобы ДО соответствовал 6-8 мл/кг идеальной массы тела, ПДКВ – в пределах 5-10 см вод. ст.,  $FiO_2$  до достижения  $SpO_2$  более 92-94%. В течение сеанса НИВЛ следует мониторировать объем утечек и асинхронии, которые требуют немедленной коррекции, так как потенциально снижают эффективность процедуры;
- б) по окончании сеанса масочной НИВЛ следует сразу начать ВПО со скоростью потока 50-60 л/мин, температурой газовой смеси 31 С,  $FiO_2$  до достижения  $SpO_2$  более 92-94%. ВПО следует использовать непрерывно до следующего сеанса НИВЛ;
- в) количество и длительность сеансов масочной НИВЛ следует устанавливать индивидуально, но не менее 6 часов в сутки;
- г) при плохой переносимости масочной НИВЛ возможно использование только ВПО со схожей клинической эффективностью;
- д) при эффективности проводимой терапии и разрешении клинико-лабораторных признаков гипоксемической ОДН целесообразно сокращать сначала общую продолжительность масочной НИВЛ вплоть до ее отмены, а затем деэскалировать ВПО путем снижения  $FiO_2$ , а затем скорости потока;
- е) решение о реинтубации трахеи следует принимать на основании динамики общепринятых показателей.

4. При низком риске повторной интубации и наличии признаков гипоксемической ОДН будет эффективен любой метод неинвазивной РП.

5. Следует использовать ВПО при отлучении от респиратора пациентов-канюленосителей, в том числе при наличии у них признаков вентилятор-ассоциированной пневмонии. Целесообразно использовать следующий алгоритм отлучения:

- а) провести тест спонтанного дыхания одним из принятых способов для оценки готовности пациента к прекращению ИВЛ;
- б) ВПО следует начинать со скоростью потока 50-60 л/мин, температурой газовой смеси 37 С,  $FiO_2$  до достижения  $SpO_2$  более 92-94%. ВПО следует использовать непрерывно до возобновления ВВЛ (при необходимости);
- в) ВПО целесообразно проводить сеансами нарастающей длительности в зависимости от толерантности пациента, по потребности возобновляя ВВЛ;
- г) отлучение от респиратора является успешным при спонтанном дыхании пациента без необходимости возобновления ВВЛ в течение 24 последовательных часов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
- ВБД – внутрибрюшное давление
- ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
- ДП – дыхательные пути
- ДО – дыхательный объем
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИМТ – индекс массы тела
- МОД – минутный объем дыхания
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- НП – нозокомиальная пневмония
- НПО – низкопоточная оксигенотерапия
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОР – отделение реанимации
- ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
- ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
- ПОН – полиорганная недостаточность
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- РП – респираторная поддержка
- САД – среднее артериальное давление
- ФОЕ – функциональная остаточная емкость
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЧДД – частота дыхательных движений
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ШКГ – шкала ком Глазго
- APACHE II – шкала Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- AUC-ROC – площадь под кривой ошибок (ROC-кривой)
- COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019)
- CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
- CPIS – clinical pulmonary infection score (шкала клинической оценки легочной инфекции)
- FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

NACOR – шкала оценки эффективности НИВЛ, включающая в себя балльную оценку частоты сердечных сокращений (Heart rate – H), наличия ацидоза (Acidosis – A), уровня сознания (Consciousness – C), индекса оксигенации (Oxygenation – O), частоты дыханий (Respiratory rate – R)

ISS – injury severity score (шкала тяжести травматических повреждений)

LIS – lung injury score (шкала оценки повреждения легких, шкала Мюррея)

pH – отрицательный логарифм концентрации протона водорода

P-SILI – patient self-inflicted lung injury (самоповреждение легких пациентом)

$P_aO_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови

$P_aO_2/FiO_2$  – индекс оксигенации (ИО)

$P_aCO_2$  – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

ROX – respiratory-oxygenation index

RSBI – rapid shallow breathing index (индекс быстрого поверхностного дыхания, индекс Тобина)

SOFA – sequential organ failure assessment score (шкала последовательной оценки органной дисфункции)

$SpO_2$  – насыщение артериальной крови кислородом, выраженное в процентах

VILI – ventilator-induced lung injury (вентилятор-индуцированное повреждение легких)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак, С. Л. Неинвазивная вентиляция легких / С. Л. Бабак, С. Н. Авдеев, А. Г. Малявин. – Москва: Медиа Сфера, 2022. – 360 с.
2. Белебезьев, Г. И. Физиология и патофизиология искусственной вентиляции легких / Г. И. Белебезьев, В. В. Козяр. – К.: Ника-Центр, 2003. – 312 с.
3. Биркун, А.А. Острая дыхательная недостаточность / А. А. Биркун, О. О. Осунсания // Медицина неотложных состояний – 2016 – Т. 78, № 7. – С. 102–108.
4. Бурлаков, Р. И. Искусственная вентиляция легких (принципы, методы, аппаратура) / Р. И. Бурлаков, Ю. Ш. Гальперин, Юревич В. М. — Москва: Медицина, 1986.— 240 с.
5. Власенко, А. В. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов острого респираторного дистресс-синдрома: дис. ... д-ра мед. наук: Алексей Викторович Власенко. – Москва, 2012. – 246 с.
6. Власенко, А. В. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1 / А. В. Власенко, Е. А. Евдокимов, Е. П. Родионов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 61-78.
7. Власенко, А. В. Основные подходы к лечению гипоксии при остром респираторном дистресс-синдроме, бактериальных и вирусных пневмониях. Часть I / А. В. Власенко, Е. А. Евдокимов, Е. П. Родионов. // Медицинский алфавит. Кардиология и неотложная медицина. – 2020. – № 36. – С. 38-54.
8. Грачев, И. Н. Сравнительный анализ использования высокопоточной оксигенотерапии у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией / И. Н. Грачев, В. И. Шаталов, А. Г. Климов и др. // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 95-103.
9. Дюжева, Т. Г. Внутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом / Т. Г. Дюжева, А. В. Шефер // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Т. 1. – С. 21-29.
10. Еременко, А. А. Использование неинвазивной масочной вентиляции легких у кардиохирургических больных с острым респираторным дистресс-синдромом / А. А. Еременко, Д. И. Левиков, В. М. Егоров и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 5. – С. 14-17.
11. Еременко, А. А. Влияние методов неинвазивной респираторной поддержки на газообмен у кардиохирургических больных с послеоперационной дыхательной недостаточностью / А. А. Еременко, П. В. Полякова, М. А. Выжигина // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 21-31.

12. Еременко, А. А. Сравнение эффективности методов неинвазивной респираторной поддержки в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных: пилотное исследование / А. А. Еременко, Д. В. Фомин, Р. Д. Комнов, и др. // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 3. – С. 97-107.
13. Зильбер, А. П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А. П. Зильбер. – Москва: Медицина, 1984. – 480 с.
14. Зильбер, А. П. Этюды респираторной медицины / А. П. Зильбер. – Москва: МЕДпресс-информ, 2022. – 792 с.
15. Кассиль, В. Л. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии / Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Хапий Х.Х. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 608 с. ISBN 5-98322-481-6.
16. Королева, Ю. В. Профилактика и лечение послеоперационных осложнений у пациентов после субтотальной резекции пищевода торакоабдоминальным доступом с внутривентральным анастомозом: дис. ... к-та мед. наук: Королева Юлия Владимировна. – Москва, 2023. – 141 с.
17. Марченков, Ю. В. Механизмы развития и пути коррекции гипоксии у больных с тяжелой осложненной торакальной травмой: дис. ... д-ра мед. наук: Юрий Викторович Марченков. – Москва, 2010. – 262 с.
18. Марченков, Ю. В. Неинвазивная вентиляция легких у больных с тяжелой осложненной торакальной травмой / Ю. В. Марченков, В. В. Мороз // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 54-59.
19. Можаяев, Г. А. Влияние искусственной вентиляции легких на мукоцилиарный аппарат и местный иммунитет дыхательной системы / Г. А. Можаяев, В. В. Носов // Анестезиология и реаниматология.— 1985.— Т. 4.— С. 52–55.
20. Пономарев, А. А. Высокопоточная оксигенотерапия у пациентов с ожоговой травмой / А. А. Пономарев, В. В. Казеннов, А. Н. Кудрявцев и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 46-52.
21. Проценко, Д. Н. Применение ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: национальное эпидемиологическое исследование «РуВент» / Д. Н. Проценко, А. И. Ярошецкий, С. Г. Суворов и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 64-72.
22. Проценко, Д. Н. Тактика респираторной поддержки у пациентов в критическом состоянии: дис. ... д-ра мед. наук: Денис Николаевич Проценко. – Москва, 2022. – 213 с.
23. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией: пособие / Т. А. Абрамов, А. С. Горячев, О. Н. Ершова [и др.]; под редакцией И. А.

Савина, М. С. Фокина, А. Ю. Лубнина. – 4-е изд. – Москва: НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко / ООО «ИПК «Индиго», 2016. – 200 с.

24. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии: руководство для врачей / С. Н. Авдеев [и др.]; под редакцией Е. А. Евдокимова, А. В. Власенко, С. Н. Авдеева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 448 с.

25. Рябов, Г. А. Синдромы критических состояний / Г. А. Рябов. – Москва: Медицина, 1994. – 368 с.

26. Ярошецкий, А. И. Респираторная поддержка при гипоксемической острой дыхательной недостаточности: стратегия и тактика на основе оценки биомеханики дыхания: дис. ... д-ра мед. наук: Андрей Игоревич Ярошецкий. – Москва, 2018. – 473 с.

27. Ярошецкий, А. И. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А. И. Ярошецкий, А. В. Власенко, А. И. Грицан и др. // – Анестезиология и реаниматология. – 2019. – Т. 6. – Р. 5-19.

28. Ярошецкий, А. И. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») / А. И. Ярошецкий, А. И. Грицан, С. Н. Авдеев и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – Т. 2. – С. 5-39.

29. Abe, T. Epidemiology and patterns of tracheostomy practice in patients with acute respiratory distress syndrome in ICUs across 50 countries / T. Abe, F. Madotto, T. Pham, et al. // Crit Care. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 195.

30. Agarwal, R. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis / R. Agarwal, C. Reddy, A. N. Aggarwal, D. Gupta // Respir Med. – 2006. – Vol. 100, № 12. – P. 2235-2238.

31. American Association for Respiratory Care. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation: 2012 / American Association for Respiratory Care, R. D. Restrepo, B. K. Walsh // Respir Care. – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 782-788.

32. Antonelli, M. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study / M. Antonelli, G. Conti, M. L. Moro, et al. // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27, № 11. – P. 1718-1728.

33. Antonelli, M. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome / M. Antonelli, G. Conti, A. Esquinas, et al. // Crit Care Med. – 2007. – Vol. 35, № 1. – P. 18-25.

34. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / ARDS Definition Task Force, V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, et al. // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526-2533.
35. Artaud-Macari, E. High-flow oxygen therapy *versus* noninvasive ventilation: a randomised physiological crossover study of alveolar recruitment in acute respiratory failure / E. Artaud-Macari, M. Bubenheim, G. le Bouar, et al. // ERJ Open Res. – 2021. – Vol. 7, № 4. – 00373-2021.
36. Auriant, I. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection / I. Auriant, A. Jallot, P. Hervé, et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 164, № 7. – 1231-1235.
37. Austin, M. A. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial / M. A. Austin, K. E. Wills, L. Blizzard, et al. // BMJ. – 2010. – № 341. – c5462.
38. Azevedo, L. C. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study / L. C. Azevedo, M. Park, J. I. Salluh, et al. // Crit Care. – 2013. – Vol. 17, № 2. – R63.
39. Azevedo, J. R. High flow nasal cannula oxygen (hfnc) versus non-invasive positive pressure ventilation (nippv) in acute hypoxemic respiratory failure. A pilot randomized controlled trial / J. R. Azevedo, W. S. Montenegro, A. L. Leitao et al. // Intensive Care Med Exp. – 2015. – № 3 (Suppl 1). – A166.
40. Azoulay, E. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study / E. Azoulay, P. Pickkers, M. Soares, et al. // Intensive Care Med. – 2017. – Vol. 43, № 12. – P. 1808-1819.
41. Azoulay, E. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial / E. Azoulay, V. Lemiale, D. Mokart et al. // JAMA. – 2018. – Vol. 320, № 20. – P. 2099-2107.
42. Bach, J. R. The Patient with Paralytic or Restrictive Pulmonary Dysfunction: Standards of Care, Assistive Technology, and Ethics / J. R. Bach, J. P. Valenza // Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. – 1993. – Vol. 7, № 2. – P. 367-388.
43. Bai, L. Early assessment of the efficacy of noninvasive ventilation tested by HACOR score to avoid delayed intubation in patients with moderate to severe ARDS / L. Bai, F. Ding, W. Xiong, et al. // Ther Adv Respir Dis. – 2022. – Vol. 16.
44. Barach, A. L. Positive pressure ventilation and its application to the treatment of acute pulmonary edema / A. L. Barach, J. Martin, M. Eckman // Annals of Internal Medicine. – 1938. – № 12. – P. 754-792.

45. Baraldi, E. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants / E. Baraldi, M. Lanari M, P. Manzoni, et al. // *Ital J Pediatr.* – 2014. – Vol. 40. – P. 65.
46. Bell, N. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department / N. Bell, C. L. Hutchinson, T. C. Green, et al. // *Emerg Med Australas.* – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 537-541.
47. Biselli, P. J. Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study / P. J. Biselli, J. P. Kirkness, L. Grote, et al. // *J Appl Physiol (1985).* – 2017. – Vol. 122, № 1. – P. 82-88.
48. Brochard, L. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure / L. Brochard, A. Slutsky, A. Pesenti // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 4. – P. 438-442.
49. Carrié, C. Early non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy for preventing endotracheal intubation in hypoxemic blunt chest trauma patients: the OptiTHO randomized trial / C. Carrié, B. Rieu, A. Benard, et al. // *Crit Care.* – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 163.
50. Carteaux, G. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study / G. Carteaux, A. Lyazidi, A. Cordoba-Izquierdo, et al. // *Chest.* – 2012. – Vol. 142, № 2. – P. 367-376.
51. Carteaux, G. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume / G. Carteaux, T. Millán-Guilarte, N. De Prost, et al. // *Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 44, № 2. – P. 282-290.
52. Chanques, G. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study / G. Chanques, F. Riboulet, N. Molinari, et al. // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79, № 12. – P. 1344-1355.
53. Clec'h, C. Tracheostomy does not improve the outcome of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a propensity analysis / C. Clec'h, C. Alberti, F. Vincent, et al. // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 1. – P. 132-138.
54. Cook, D. J. Risk Factors for ICU-Acquired Pneumonia / D. J. Cook, M. H. Kollef // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279, № 20. – P. 1605–1606.
55. Corley, A. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients / A. Corley, L. R. Caruana, A. G. Barnett, et al. // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 998-1004.
56. Corley, A. High-flow oxygen via tracheostomy improves oxygenation in patients weaning from mechanical ventilation: a randomised crossover study / A. Corley, M. Edwards, A. J. Spooner, et al. // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 465–467.

57. Coudroy, R. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study / R. Coudrou, A. Jamet, P. Petua, et al. // *Ann Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – 45.
58. Crimi, C. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections / C. Crimi, A. Noto, A. Cortegiani, et al. // *Minerva Anesthesiol*. – 2020. – Vol. 86, № 11. – P. 1190-1204.
59. Demoule, A. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries / A. Demoule, S. Chevret, A. Carlucci, et al. // *Intensive Care Med*. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 82-92.
60. Dewan, N. A. Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea. A study comparing the transtracheal catheter and nasal prongs / N. A. Dewan, C.W. Bell // *Chest*. – 1994. – Vol. 105, № 4. – P. 1061-1065.
61. Doshi, P. High-Velocity Nasal Insufflation in the Treatment of Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial / P. Doshi, J. S. Whittle, M. Bublewicz, et al. // *Ann Emerg Med*. – 2018. – Vol. 72, № 1. – P. 73-83.
62. Duan, J. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients / J. Duan, X. Han, L. Bai, et al. // *Intensive Care Med*. – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 192-199.
63. Duan, J. Noninvasive ventilation failure in patients with hypoxemic respiratory failure: the role of sepsis and septic shock / J. Duan, L. Chen, G. Liang, et al. // *Ther Adv Respir Dis*. – 2019. – № 13. – 1753466619888.
64. Duan, J. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study / J. Duan, L. Chen, X. Liu, et al. // *Crit Care*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – 196.
65. Duan, J. Prediction of noninvasive ventilation failure using the ROX index in patients with de novo acute respiratory failure / J. Duan, J. Yang, L. Jiang, et al. // *Ann Intensive Care*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – 11.
66. Epstein, S. K. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation / S. K. Epstein, R. L. Ciubotaru, J. B. Wong // *Chest*. – 1997. – Vol. 112, № 1. – P. 186-192.
67. Esteban, A. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation / A. Esteban, I. Alía, F. Gordo, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1997. – Vol. 156, № 2 Pt 1. – P. 459-465.
68. Esteban, A. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation: A 28-Day International Study / A. Esteban, A. Anzueto, F. Frutos, et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 345–355.

69. Esteban, A. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation / A. Esteban, F. Frutos-Vivar, N. D. Ferguson, Y. Arabi, et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350, № 24. – P. 2452-2460.
70. Evans, L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani, et al. // *Intensive Care Med* – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181-1247.
71. Fernandez, R. Intensive care unit discharge to the ward with a tracheostomy cannula as a risk factor for mortality: A prospective, multicenter propensity analysis / R. Fernandez, A. Tizon, J. Gonzalez, et al. // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 10. – P. 2240-2245.
72. Fernandez, R. High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial / R. Fernandez, C. Subira, F. Frutos-Vivar, et al. // *Ann Intensive Care.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – 47.
73. Ferrer, M. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial / M. Ferrer, A. Esquinas, M. Leon, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 168, № 12. – P. 1438-1444.
74. Ferrer, M. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial / M. Ferrer, M. Valencia, J. M. Nicolas, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173, № 2. – P. 164-170.
75. Ferreyro, B. L. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis / B. L. Ferreyro, F. Angriman, L. Munshi, et al. // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, № 1. – P. 57-67.
76. François, B. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial / B. François, E. Bellissant, V. Gissot, et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369, № 9567. – P. 1083-1089.
77. Frat, J. P. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study / J. P. Frat, B. Brugiere, S. Ragot, et al. // *Respir Care.* – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 170-178.
78. Frat, J. P. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure / J. P. Frat, A. W. Thille, A. Mercat, et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372, № 23. – P. 2185-2196.
79. Frat, J. P. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial / J. P. Frat, S. Ragot, C. Girault, et al. // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4, № 8. – P. 646-652.
80. Frat, J.-P. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy / J.-P. Frat, S. Ragot, R. Coudroy, et al. // *Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 2. – P. 208-215.

81. Freeman, B. D. Tracheostomy Update: When and How / B. D. Freeman // *Crit Care Clin.* – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 311-322.
82. Frutos-Vivar, F. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial / F. Frutos-Vivar, N. D. Ferguson, A. Esteban, et al. // *Chest.* – 2006. – Vol. 130, № 6. – P. 1664-1671.
83. Frutos-Vivar, F. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation / F. Frutos-Vivar, A. Esteban, C. Apezteguia, et al. // *J Crit Care.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 502-509.
84. Futier, E. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA) / E. Futier, C. Paugam-Burtz, T. Godet, et al. // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 12. – P. 1888-1898.
85. García-de-Acilu, M. Hypoxemic Patients With Bilateral Infiltrates Treated With High-Flow Nasal Cannula Present a Similar Pattern of Biomarkers of Inflammation and Injury to Acute Respiratory Distress Syndrome Patients / M. García-de-Acilu, J. Marin-Corral, A. Vázquez, et al. // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 11. – P. 1845-1853.
86. Gay, P. C. Complications of noninvasive ventilation in acute care / P. C. Gay // *Respir Care.* – 2009. Vol. 54, № 2. – P. 246-257.
87. Gibson, R. L. Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment / R. L. Gibson, P. B. Comer, R. W. Beckham, C. P. McGraw // *Anesthesiology.* – 1976. – Vol. 44, № 1. – P. 71-73.
88. Glossop, A. J. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis / A. J. Glossop, N. Shephard, D. C. Bryden, G.H. Mills // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 3. – P. 305-314.
89. Grasselli, G. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies / G. Grasselli, C. S., Calfe, L. Camporota et al. // *Intensive Care Med.* – 2023. – Vol. 49, № 7. – P. 727–759.
90. Grieco, D. L. Physiological Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Helmet Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure / D. L. Grieco, L. S. Menga, V. Raggi, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 3. – P. 303-312.
91. Grieco, D. L. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS / D. L. Grieco, S. M. Maggiore, O. Roca, et al. // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 8. – P. 851-866.
92. Gunduz, M. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest / M. Gunduz, H. Unlugenc, M. Ozalevli, et al. // *Emerg Med J.* – 2005. – Vol. 22, № 5. – P. 325-329.

93. Gunning, K. EJ. Pathophysiology of Respiratory Failure and Indications for Respiratory Support / K. EJ Gunning // *Surgery-Oxford International Edition*. – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 72-76.
94. Haberthür, C. Additional inspiratory work of breathing imposed by tracheostomy tubes and non-ideal ventilator properties in critically ill patients / C. Haberthür, B. Fabry, R. Stocker, et al. // *Intensive Care Med*. – 1999. – Vol. 25. – P. 514–519.
95. He, H. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome / H. He, B. Sun, L. Liang, et al. // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 300.
96. Hendrickson, K. W. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019 / K. W. Hendrickson, I. D. Peltan, S. M. Brown // *Crit Care Clin*. – 2021. – Vol. 37, № 4. – P. 703-716.
97. Hernandez, G. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial / G. Hernandez, R. Fernandez, P. Lopez-Reina, et al. // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, № 1. – P. 74-80.
98. Hernández, G. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial / G. Hernández, C. Vaquero, P. González, et al. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 13. – P. 1354–1361.
99. Hernández, G. Effect of postextubation noninvasive ventilation with active humidification vs high-flow nasal cannula on reintubation in patients at very high risk for extubation failure: a randomized trial / G. Hernández, I. Paredes, F. Moran, et al. // *Intensive Care Med*. – 2022. – Vol. 48, № 12. – P. 1751-1759.
100. Hernández Martínez, G. High-Flow Oxygen with Capping or Suctioning for Tracheostomy Decannulation / G. Hernández Martínez, M. L. Rodriguez, M. C. Vaquero, et al. // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383, № 11. – P. 1009-1017.
101. Honrubia, T. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial / T. Honrubia, F. J. García López, N. Franco, et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 6. – P. 3916-3924.
102. Itagaki, T. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients / T. Itagaki, N. Okuda, Y. Tsunano, et al. – *Respir Care*. – 2014. – Vol. 59, № 1. – P. 70-74.
103. Jaber, S. Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test / S. Jaber, G. Chanques, S. Matecki, et al. // *Intensive Care Med*. – 2003. – Vol. 29, № 1. – P. 69-74.

104. Jaber, S. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial / S. Jaber, T. Lescot, E. Futier, et al. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 13. – P. 1345-1353.
105. Jacono, F. J. Lung and brainstem cytokine levels are associated with breathing pattern changes in a rodent model of acute lung injury / F. J. Jacono, C. A. Mayer, Y. H. Hsieh, et al. // *Respir Physiol Neurobiol*. – 2011. – Vol. 178, № 3. – P. 429-438.
106. Jones, P. G. Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study / P. G. Jones, S. Kamona, O. Doran, et al. // *Respir Care*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 291-299.
107. Junhai, Z. The value of ROX index in predicting the outcome of high flow nasal cannula: a systematic review and meta-analysis / Z. Junhai, Y. Jing, C. Beibei, L. Li // *Respir Res*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 33.
108. Jubran, A. Effect of pressure support vs unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a randomized trial / A. Jubran, B. J. Grant, L. A. Duffner, et al. // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 7. – P. 671-677.
109. Jubran, A. Long-Term Outcome after Prolonged Mechanical Ventilation. A Long-Term Acute-Care Hospital Study / A. Jubran, B. J. B. Grant, L. A. Duffner, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2019. – Vol. 199, № 12. – P. 1508-1516.
110. Kansal, A. Comparison of ROX index ( $SpO_2/FIO_2$ ratio/respiratory rate) with a modified dynamic index incorporating  $PaO_2/FIO_2$  ratio and heart rate to predict high flow nasal cannula outcomes among patients with acute respiratory failure: a single centre retrospective study / A. Kansal, W. J. D. Ong, S. Dhanvijay, et al. // *BMC Pulm Med*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 350.
111. Keenan, S. P. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial / S. P. Keenan, C. Powers, D. G. McCormack, G. Block // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287, № 24. – P. 3238-3244.
112. Kempker, J. A. The Epidemiology of Respiratory Failure in the United States 2002-2017: A Serial Cross-Sectional Study / J. A. Kempker, M. K. Abril, Y. Chen, et al. // *Crit Care Explor*. – 2020. – Vol. 2, № 6. – P. e0128.
113. Khamiees, M. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial / M. Khamiees, P. Raju, A. DeGirolamo, et al. // *Chest*. – 2001. – Vol. 120, № 4. – P. 1262-1270.
114. Kollef, M. H. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia / M. H. Kollef, B. Von Harz, D. Prentice, et al. // *Chest*. – 1997. – Vol. 112, № 3. – P. 765-773.

115. Koulenti, D. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study / D. Koulenti, E. Tsigou, J. Rello // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2017. – Vol. 36, № 11. – P. 1999-2006.

116. Lemiale, V. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial / V. Lemiale, D. Mokart, M. Resche-Rigon, et al. // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314, № 16. – P. 1711-1719.

117. Lemiale, V. High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study / V. Lemiale, M. Resche-Rigon, D. Mokart, F. Pène, et al. // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – e274-e280.

118. Lenglet, H. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy / H. Lenglet, B. Sztrymf, C. Leroy, et al. // *Respir Care.* – 2013. – Vol. 57, № 11. – P. 1873–1878.

119. Lersritwimanmaen, P. High-Flow Oxygen Therapy in Tracheostomized Subjects with Prolonged Mechanical Ventilation: A Randomized Crossover Physiologic Study / P. Lersritwimanmaen, N. Rittayamai, J. J. Tscheikuna, L. Brochard // *Respir Care.* – 2021. – Vol. 66, № 5. – P. 806-813.

120. Lewandowski, K. Contributions to the epidemiology of acute respiratory failure. / K. Lewandowski // *Crit Care.* – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 288-290.

121. Lin, S. Behaviours of pulmonary sensory receptors during development of acute lung injury in the rabbit / S. Lin, J. Walker, L. Xu, et al. // *Exp Physiol.* – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 749-755.

122. Lipsett, P. A. Survival and functional outcome after prolonged intensive care unit stay / P. A. Lipsett, S. M. Swoboda, J. Dickerson, et al. // *Ann Surg.* – 2000. – Vol. 231, № 2. – P. 262–268.

123. Lorente, L. Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger: a randomized controlled trial / L. Lorente, M. Lecuona, A. Jiménez, et al. // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – R116.

124. Magdy, D. M. The utility of HACOR score in predicting failure of high-flow nasal oxygen in acute hypoxemic respiratory failure / D. M. Magdy, A. Metwally // *Adv Respir Med.* – 2021. – Vol. 89, № 1. – P. 23-29.

125. Maggiore, S. M. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome / S. M. Maggiore, F. A. Idone, R. Vaschetto, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 190, № 3. – P. 282-288.

126. Magill, S. S. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections / S. S. Magill, J. R. Edwards, W. Bamberg, et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370, № 13. – P. 1198-1208.

127. Malbrain M. L. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study / M. L. Malbrain, D. Chiumello, P. Pelosi, et al. // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 2. – P. 315-322.
128. Martinez, G. H. Tracheostomy tube in place at intensive care unit discharge is associated with increased ward mortality / G. H. Martinez, R. Fernandez, M. S. Casado, et al. // *Respir Care.* – 2009. – Vol. 54, № 12. – P. 1644-1652.
129. Martin-Loeches, I. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study / I. Martin-Loeches, P. Povoia, A. Rodríguez, et al. // *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. 859-868.
130. Masip, J. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure / J. Masip, W. F. Peacock, S. Price, et al. // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 17-25.
131. Mauri, T. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates / T. Mauri, L. Alban, C. Turrini, et al. // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 10. – P. 1453-1463.
132. Mauri, T. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure / T. Mauri, C. Turrini, N. Eronia, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 9. – P. 1207-1215.
133. Mauri, T. Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula / T. Mauri, A. Galazzi, F. Binda, L. Masciopinto, et al. // *Crit Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 120.
134. Mauri, T. Respiratory Drive in Patients with Sepsis and Septic Shock: Modulation by High-flow Nasal Cannula / T. Mauri, E. Spinelli, B. Pavlovsky, et al. // *Anesthesiology.* – 2021. – Vol. 135. – P. 1066–1075.
135. Meduri, G. U. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure / G. U. Meduri, C. C. Conoscenti, P. Menashe, S. Nair // *Chest.* – 1989. – Vol. 95, № 4. – P. 865-870.
136. Messika, J. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study / J. Messika, K. Ben Ahmed, S. Gaudry, et al. // *Respir Care.* – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 162-169.
137. Miller, M. J. Effects of nasal CPAP on supraglottic and total pulmonary resistance in preterm infants / M. J. Miller, J. M. DiFiore, K. P. Strohl, R. J. Martin // *J Appl Physiol (1985).* – 1990. – Vol. 68, № 1. – P. 141-146.
138. Mitaka, C. High-flow oxygen via tracheostomy facilitates weaning from prolonged mechanical ventilation in patients with restrictive pulmonary dysfunction: two case reports / C. Mitaka, M. Odoh, D. Satoh, et al. // *J Med Case Rep.* – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 292.

139. Mosier, J.M. Failed noninvasive positive-pressure ventilation is associated with an increased risk of intubation-related complications / J. M. Moiser, J. C. Sakles, S. P. Whitmore, et al. // *Ann Intensive Care*. – 2015. – Vol. 5. – 4.
140. Möller, W. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models / W. Möller, G. Celik, S. Feng, et al. // *J Appl Physiol* (1985). – 2015. – Vol. 118, № 12. – P. 1525-1532.
141. Motley, H. L. Observations on the clinical use of positive pressure / H. L. Motley, L. Werko, A. Cournand, et al. // *Journal of Aviation Medicine*. – 1947. – № 18. – P. 417-435.
142. Mulkey, D. K. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats / D. K. Mulkey, R. L. Stornetta, M. C. Weston, et al. // *Nat Neurosci*. – 2004. – Vol. 7, № 12. – P. 1360-1369.
143. Natalini, D. Physiological effects of high-flow oxygen in tracheostomized patients / D. Natalini, D. L. Grieco, M. T. Santantonio, et al. // *Ann. Intensive Care*. – 2019. – Vol. 9. – 114.
144. Nava, S. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation / S. Nava, P. Ceriana // *Respir Care*. – 2004. – Vol. 49, № 3. – P. 295-303.
145. Nava, S. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients / S. Nava, C. Gregoretti, F. Fanfulla, et al. // *Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 33, № 11. – P. 2465-2470.
146. Nava, S. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation / S. Nava, P. Navalesi, C. Gregoretti // *Respir Care*. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 71-84.
147. Nishimura, M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices / M. Nishimura // *Respiratory Care*. – 2019. – Vol. 64, № 6. – P. 735-742.
148. Parke, R. L. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients / R. L. Parke, S. P. McGuinness, M. L. Eccleston // *Respir Care*. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 265-270.
149. Parke, R. L. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle / R. L. Parke, S. P. McGuinness // *Respir Care*. – 2013. – Vol. 58, № 10. – P. 1621-1624.
150. Peñuelas, O. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation / O. Peñuelas, F. Frutos-Vivar, C. Fernández, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 184, № 4. – P. 430-437.
151. Pérez-Terán, P. Aeration changes induced by high flow nasal cannula are more homogeneous than those generated by non-invasive ventilation in healthy subjects / P. Pérez-Terán, J. Marin-Corral, I. Dot, et al. // *J Crit Care*. – 2019. – Vol. 53. P. 186-192.
152. Perkins, G. D. Effect of Protocolized Weaning with Early Extubation to Noninvasive Ventilation vs Invasive Weaning on Time to Liberation from Mechanical Ventilation Among Patients

with Respiratory Failure: The Breathe Randomized Clinical Trial / G. D. Perkins, D. Mistry, S. Gates, et al. // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, № 18. – P. 1881–1888.

153. Pisani, L. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency / L. Pisani, A. Carlucci, S. Nava // *Minerva Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 1154-1161.

154. Rana, S. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study / S. Rana, H. Jenad, P. C. Gay, et al. // *Crit Care*. – 2006. – Vol. 10, № 3. – R79.

155. Ricard, J. D. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure / J. D. Ricard, O. Roca, V. Lemiale, et al. // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol.46, № 12. – P. 2238-2247.

156. Rittayamai, N. Use of High-Flow Nasal Cannula for Acute Dyspnea and Hypoxemia in the Emergency Department / N. Rittayamai, J. Tscheikuna, N. Praphruetkit, S. Kijpinyochai // *Respir Care*. – 2015. – Vol. 60, № 10. – P.1377-1382.

157. Roca, O. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure / O. Roca, J. Riera, F. Torres, J. R. Masclans // *Respir Care*. – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 408-413.

158. Roca, O. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure / O. Roca, M. G. de Acilu, B. Caralt et al. // *Transplantation*. – 2015. Vol. 99, № 5. – P. 1092-1098.

159. Roca, O. Interfaces in non-invasive ventilation: one mask doesn't fit all / O. Roca, J. R. Masclans // *Minerva Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 81, № 5. – P. 478-489.

160. Roca, O. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index / O. Roca, J. Messika, B. Caralt, et al. // *J Crit Care*. – 2016. – Vol. 35. – P. 200-205.

161. Roca, O. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy / O. Roca, B. Caralt, J. Messika, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2019. – Vol. 199, № 11. – P. 1368-1376.

162. Rochweg, B. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure / B. Rochweg, L. Brochard, M. W. Elliott, et al. // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. 1602-1626.

163. Ryan, S. N. Energy balance in the intubated human airway is an indicator of optimal gas conditioning / S. N. Ryan, N. Rankin, E. Meyer, R. Williams // *Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 355-361.

164. Shahin, J. Suspected ventilator-associated respiratory infection in severely ill patients: a prospective observational study / J. Shahin, M. Bielinski, C. Guichon, et al. // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – R251.

165. Siemieniuk, R. A. C. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline / R. A. C. Siemieniuk, D. K. Chu, L. H. Kim, et al. // *BMJ*. – 2018. – Vol. 363. – k4169
166. Sklienka, P. Patient Self-Inflicted Lung Injury-A Narrative Review of Pathophysiology, Early Recognition, and Management Options / P. Sklienka, M. Frelich, F. Burša // *J Pers Med*. – 2023. – Vol. 13, № 4. – 593.
167. Slutsky, A. S. Ventilator-induced lung injury / A. S. Slutsky, V. M. Ranieri // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369, № 22. – P. 2126-2136.
168. Spinelli, E. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions / E. Spinelli, T. Mauri, J. R. Beitler, et al. // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46, № 4. – P. 606-618.
169. Squadrone, V. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial / V. Squadrone, M. Cocha, E. Cerutti, et al. // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, № 5. – P. 589-595.
170. SRLF Trial Group. Hypoxemia in the ICU: prevalence, treatment, and outcome. / SRLF Trial Group // *Ann Intensive Care*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – 82.
171. Stéphan, F. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial / F. Stéphan, B. Barrucand, P. Petit P, et al. // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313, № 23. – P. 2331-2339.
172. Stéphan, F. High-Flow Nasal Cannula Therapy Versus Intermittent Noninvasive Ventilation in Obese Subjects After Cardiothoracic Surgery / F. Stéphan, L. Bérard, S. Rézaiguia-Delclaux, et al. // *Respir Care*. – 2017. – Vol. 62, № 9. – P. 1193-1202.
173. Stripoli, T. High-flow oxygen therapy in tracheostomized patients at high risk of weaning failure / T. Stripoli, S. Spadaro, R. Di Mussi, et al. // *Ann Intensive Care*. – 2019. – Vol. 9, №1. – 4.
174. Sztrymf, B. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study / B. Sztrymf, J. Messika, F. Bertrand, et al. // *Intensive Care Med*. – 2011. – Vol. 37, № 11. – P. 1780-1786.
175. Sztrymf, B. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study / B. Sztrymf, J. Messika, T. Mayot, et al. // *J Crit Care*. – 2012. – Vol. 27, № 3. – 324.
176. Thille, A. W. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients / A.W. Thille, A. Harrois, F. Schortgen, et al. // *Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 39, № 12. – P. 2612-2618.
177. Thille, A. W. The decision to extubate in the intensive care unit / A. W. Thille, J. C. Richard, L. Brochard // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 187, № 12. – P. 1294-1302.

178. Thille, A. W. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors / A. W. Thille, D. Contou, C. Fragnoli, et al. // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17, №6. – R269.
179. Thille, A. W. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure: A Randomized Clinical Trial / A. W. Thille, G. Muller, A. Gacouin, et al. // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, № 15. – P. 1465-1475.
180. Thille, A. W. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal oxygen for postextubation respiratory failure in ICU: a post-hoc analysis of a randomized clinical trial / A. W. Thille, G. Monseau, R. Coudroy, et al. // *Crit Care*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – 221.
181. Thille, A. W. Beneficial Effects of Noninvasive Ventilation after Extubation in Obese or Overweight Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial / A. W. Thille, R. Coudroy, M. A. Nay, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2022. – Vol. 205, № 4. – P. 440-449.
182. Tonelli, R. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study / R. Tonelli, R. Fantini, L. Tabbì, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 202, № 4. – P. 558-567.
183. Torres, A. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia / A. Torres, M. S. Niederman, J. Chastre, et al. // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol. 50, № 3. – 1700582.
184. Twose, P. Comparison of high-flow oxygen therapy with standard oxygen therapy for prevention of postoperative pulmonary complications after major head and neck surgery involving insertion of a tracheostomy: a feasibility study / P. Twose, C. Thomas, M. Morgan, M. A. Broad // *Br J Oral Maxillofac Surg*. – 2019. – Vol. 57, № 10. – P. 1014-1018.
185. Vallverdú, I. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation / I. Vallverdú, N. Calaf, M. Subirana, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1998. – Vol. 158, № 6. – P. 1855-1862.
186. Villar, J. The PANDORA Study: Prevalence and Outcome of Acute Hypoxemic Respiratory Failure in the Pre-COVID-19 Era / J. Villar, J. M. Mora-Ordoñez, J. A. Soler, et al. // *Crit Care Explor*. – 2022. – Vol. 4, № 5. – e0684.
187. Vincent, J. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units / J. Vincent, J. Rello, J. Marshall, et al. // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302, № 21. – P. 2323-2329.
188. Whitmore, K. A. Management of tracheostomies in the intensive care unit: a scoping review / K. A. Whitmore, S. C. Townsend, K. B. Laupland. // *BMJ Open Respir Res*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – e000651.

189. Williams, R. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa / R. Williams, N. Rankin, T. Smith, et al. // *Crit Care Med.* – 1996. – Vol. 24, № 11. – P. 1920-1929.
190. Yoshida, T. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation / T. Yoshida, V. Torsani, S. Gomes, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188, № 12. – P. 1420-1427.
191. Yoshida, T. Spontaneous Effort During Mechanical Ventilation: Maximal Injury With Less Positive End-Expiratory Pressure / T. Yoshida, R. Roldan, M. A. Beraldo, et al. // *Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 44, № 8. – e678-688.
192. Yoshida, T. Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management / T. Yoshida, Y. Fujino, M. B. Amato, B. P. Kavanagh // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 8. – P. 985-992.
193. Zhan, Q. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial / Q. Zhan, B. Su, L. Liang, et al. // *Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 455-460.
194. Zhao, H. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis / H. Zhao, H. Wang, F. Sun, et al. // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – 184.
195. Zhou, X. The ROX index as a predictor of high-flow nasal cannula outcome in pneumonia patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis / X. Zhou, J. Liu, J. Pan, et al. // *BMC Pulm Med.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – 121.
196. Zhu, Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients after planned extubation: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhu, H. Yin, R. Zhang, et al. // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – 180.