



## ПОКАЗАТЕЛИ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ И ОКСИГЕНАЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Е.С. Панько<sup>1</sup>, С.В. Жаворонок<sup>2</sup>, А.М. Соловчук<sup>3</sup>, С.В. Панько<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Брестская областная клиническая больница, Брест, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Брестский государственный технический университет, Брест, Республика Беларусь

<sup>4</sup> Брестский государственный университет им. А.С. Пушкина, Брест, Республика Беларусь

### Respiratory muscle strength and oxygenation as predictors of length of hospital stay in patients with COVID-19

E.S. Pan'ko<sup>1</sup>, S.V. Zhavoronok<sup>2</sup>, A.M. Solovchuk<sup>3</sup>, S.V. Pan'ko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup> Brest State Technical University, Brest, Republic of Belarus

<sup>4</sup> Brest State University named after A.S. Pushkin, Brest, Republic of Belarus

#### Резюме

**Цель:** исследовать возможности применения показателей вентиляции и газообмена для прогнозирования длительности лечения острой фазы COVID-19.

**Материалы и методы:** анализ проведен с использованием базы данных 384 случайно отобранных с декабря 2021 г. по май 2022 г. пациентов в возрасте  $61 \pm 16$  лет с подтвержденным диагнозом острой фазы COVID-19. Кроме стандартных клинико-лабораторных обследований и исследования суррогатного индекса оксигенации ( $SpO_2/FiO_2$ ), индекса ROX ( $(SpO_2/FiO_2)/$ частота дыхания), в 1-е сутки ( $2,2 \pm 0,2$ ) выполнялась спирометрия максимального давления вдоха (MIP) и выдоха (MEP) с использованием портативного прибора MicroRPM (CareFusion, UK).

После оценки значимости ( $p < 0,05$ ) корреляции между каждым показателем и длительностью госпитализации пациентов мы использовали построение моделей логистической регрессии (STATISTICA 10) с описанием рабочих характеристик (ROC) и определением площади под ними (AUC) для анализа прогностических возможностей показателей силы дыхательных мышц и/или гипоксии.

**Результаты:** наименьшей чувствительностью и специфичностью обладали модели, построенные с использованием показателей силы дыхательных мышц MIP ( $Ч = 54\%$  и  $С = 70\%$ ) и MEP ( $Ч = 73\%$  и  $С = 47\%$ ), а также их комбинации MIP&MEP ( $Ч = 65\%$ ,  $С = 58\%$ ). Во всех 3 моделях AUC составили 0,6. Модели, построенные на маркерах гипоксии, обладали большими ( $p < 0,05$ ) классификационными возможностями (AUC 0,7) по сравнению с тремя предыдущими, причем модель с использованием интегрального показателя ROX обладала большей ( $p < 0,05$ ) чувствительностью ( $Ч = 58\%$  и  $С = 78\%$ ), а модель с суррогатным индексом оксигенации специфичностью ( $Ч = 48\%$  и  $С = 88\%$ ). Комплексная модель, основанная на сочетании 2 интегральных индексов гипоксии, а также маркере силы диафрагмы ( $SpO_2/FiO_2 + MIP \cdot ROX + MIP$ ), имела наилучшие показатели чувствительности ( $67\%$ ) и специфичности ( $84\%$ ), а площадь под ROC составила 0,8.

#### Abstract

**The aim was to analyze the prognostic value of ventilation/ gas exchange dissociation markers to predict the treatment length in patients with the acute phase of COVID-19.**

**Materials and methods:** The analysis was performed using a database of 384 randomly selected patients from December 2021 to May 2022 with a confirmed diagnosis of the acute phase of COVID-19, aged  $61 \pm 16$  years. Spirometry of maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) was performed on  $2,2 \pm 0,2$  day of hospitalization with a portable MicroRPM device (CareFusion, UK) and measurement of surrogate oxygenation index ( $SpO_2/FiO_2$ ), ROX index ( $SpO_2/FiO_2$ /respiratory rate) was carried out in all patients. Log-regression models were used (STATISTICA 10) to determine cutoff values for these functional variables and their ability to predict the patients length of hospital stay from the date of examination ( $\leq 7$  vs  $> 7$  days).

**Results:** The lowest sensitivity (SE) and specificity (SP) were shown in models using only the respiratory muscle strength markers MIP (SE=54%, SP=70%) and MEP (SE=73%, SP=47%), that were the same in the combination of MIP and MEP (SE=65%, SP=58%). The areas under ROC were equal to 0.6 in all three models. The models based on hypoxia markers had a higher classification power (AUC 0,7) compared to the previous three, and the sensitivity value was higher in the model using the ROX index (SE = 58% and SP = 78%), but the specificity was better in the surrogate oxygenation index model (SE = 48% and SP = 88%). A complex model based on a combination of the two integral hypoxia indices, as well as a diaphragm strength marker ( $SpO_2/FiO_2 + MIP \cdot ROX + MIP$ ) had the best sensitivity (67%) and specificity (84%), and the area under ROC reached 0.8.

**Conclusion:** Indicators of respiratory muscle strength and oxygenation are suitable markers for combined models and algorithms for predicting hospital length of stay in COVID-19 patients.

**Заключение:** показатели функции внешнего дыхания с определенными пороговыми значениями силы дыхательных мышц и оксигенации являются подходящими маркерами для построения комплексных моделей и алгоритмов прогнозирования длительности лечения и стратификации госпитализированных пациентов в острую фазу COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, спирометрия, максимальное давление вдоха и выдоха, слабость дыхательных мышц, пульсоксиметрия, соотношение  $SpO_2/FiO_2$ , ROX, прогнозирование исхода.

## Введение

В ходе пандемии COVID-19 предложено большое количество клинико-демографических факторов риска (возраст, пол, ожирение, сопутствующие заболевания, кашель, слабость и др. [1]), рентгенологических предикторов (степень, шкала, % поражения легких по КТ) и биологических маркеров (лимфопения, соотношения нейтрофилов/лимфоцитов [2], IL-6, CRP, D-димеры, КК, LDH, пируват, с использованием которых разработаны и апробированы многочисленные шкалы, алгоритмы/калькуляторы и модели с использованием искусственного интеллекта [3, 4] для оценки тяжести (сегрегации/стратификации) и прогноза исходов инфекционного процесса у пациентов с SARS-CoV-2. Оценка пациентов с респираторными симптомами или подозрением на CoV-2-инфекцию при сортировке является важной, но сложной задачей [5]. Изменения частоты дыхания, температуры и насыщение кислородом (сатурации) при поступлении в стационар не всегда коррелируют с тяжестью пациентов, а кажущиеся стабильные состояния могут скрывать серьезное поражение легких с нарастающей гипоксической дыхательной недостаточностью (ГДН), временно компенсируемой функциональными резервами дыхательной системы («тихая гипоксия»). Эти проблемы широко наблюдались среди пациентов с COVID-19, для которых отсутствие надежных прогностических инструментов ограничивало роль сортировки [5]. Феномен «тихой гипоксии» возникает у 20–40% пациентов с COVID-19 и определяется как состояние, при котором уровень насыщения крови кислородом ниже ожидаемого (~50–80%, при ожидаемом  $\geq 95\%$ ) [6], однако пациент не испытывает каких-либо затруднений дыхания [7]. Относительно хорошо сохранившаяся податливость легких и функция дыхательной помпы, даже при значительном поражении легких, могут объяснить очевидную клиническую компенсацию, наблюдаемую при первом контакте с пациентами [8], у которых впоследствии внезапно возникает гипоксическая острая дыхательная недостаточность (ГОДН). На госпитальном этапе возникла также потребность внедрения методов доступной, про-

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, spirometry, maximal respiratory pressures,  $SpO_2/FiO_2$  ratio, ROX index, predictive model, algorithm.

стой, быстрой и надежной оценки/мониторинга эффективности кислородотерапии, проводимой у большого количества пациентов вне отделений интенсивной терапии в условиях ограниченной доступности либо отсутствия инвазивной газометрии артериальной крови ( $PaO_2/FiO_2$ ). Интегральные показатели и даже алгоритмы/модели оценки эффективности газообмена (пульсоксиметрия  $SpO_2$  и ее производные  $SpO_2/FiO_2$ , ROX) широко применялись во время пандемии. Однако работы по тестированию состояния функции дыхательной помпы у COVID-19 пациентов практически отсутствуют, несмотря на то, что нейромиопатический механизм развития слабости мышц детально описан, а концепция [9] роли снижения их резерва для развития угрожающих жизни состояний в острую фазу, как и осложнений в отдаленных периодах SARS из-за вентиляционно-перфузионного (V/Q) дисбаланса, является общепринятой и имеет многочисленные подтверждения [10].

**Цель исследования** — анализ возможностей применения показателей вентиляции и газообмена для прогнозирования длительности лечения острой фазы COVID-19.

## Материалы и методы исследования

Анализ проводился с использованием базы данных 384 случайно выбранных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, проходивших лечение в период с декабря 2021 г. по май 2022 г., которым в начале госпитализации ( $2,2 \pm 0,2$  дня), помимо стандартных клинико-лабораторных исследований, проводились спирометрические исследования с применением портативного устройства MicroRPM (CareFusion, Великобритания). В среднем больные госпитализированы на 7-е сутки ( $7 \pm 4$ ) от появления первых признаков COVID-19, а измерения силы дыхательных мышц и показателей оксигенации проводились на 9-е сутки ( $9 \pm 5$ ) от начала заболевания.

Перед проведением спирометрии устанавливалась скорость потока увлажненной воздушно-кислородной смеси через маску и/или назальные канюли (1–15 л/мин), при которой достигался

максимальный уровень  $SpO_2$  по данным пульсоксиметрии, а также измерялась частота дыханий пациента в минуту (ЧД) на подобранном потоке. Затем выполнялись спирометрические исследования максимального давления вдоха (MIP) и выдоха (MEP) согласно инструкции к MicroRPM. Калькуляция суррогатного индекса оксигенации ( $SpO_2/FiO_2$ ) с использованием формулы  $FiO_2 = (21 + 3 \cdot \text{поток кислорода (л/мин)}/100)$  [11], а также индекса  $ROX = SpO_2/FiO_2/ЧД$ , производилась автоматически при внесении полученных измерений каждого пациента в базу данных. Стратификация больных по группам тяжести проводилась с использованием пороговых значений неинвазивных функциональных показателей, указанных в Приказе МЗ РБ № 841 от 22.06.2022 «Об организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19». К группе средней тяжести относились пациенты с  $ЧД \leq 22$ ,  $SpO_2 \geq 94\%$ , АДс  $>90$  мм рт. ст., АДд  $\geq 60$  мм рт. ст., с тяжелым течением имели показатели ЧД 23–29,  $SpO_2$  93–89%, АДс 90–81 мм рт. ст., АДд  $< 60$ , крайняя степень тяжести определялась при ЧД  $\geq 30$ ,  $SpO_2 \leq 88\%$ , АДс  $< 80$  мм рт. ст.

Непрерывные переменные представлены как средние  $\pm$  стандартное отклонение, а их сравне-

ние между группами тяжести COVID-19 проводилось с использованием t-критерия. Частоты и проценты сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента для относительных величин и критерия  $\chi^2$ . Результаты определения корреляций между переменными отражались коэффициентом  $r = -/+$ . Статистическую значимость во всех тестах принимали при  $p < 0,05$ . Анализ возможностей показателей оксигенации и/или силы дыхательных мышц прогнозировать длительность госпитализации пациентов ( $\leq 7$  против  $> 7$  суток после проведения тестов) проведен с использованием моделей лог-регрессии с биномиальным распределением (STATISTICA 10), построением кривых операционных характеристик (ROC) и определением площади под ними (AUC). Сравнение чувствительности и специфичности в различных моделях проводилось при пороговых значениях показателей, соответствующих максимальному значению индекса Юдена.

### Результаты исследования

Пациенты, имевшие тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19, превосходили по возрасту и частоте различных сопутствующих соматических заболеваний группу пациентов средней тяжести (табл.1). Выраженные различия между группами

Таблица 1

### Клинико-демографические характеристики пациентов и показатели оксигенации и силы дыхательных мышц по группам тяжести

Показатель	Когорта в целом n=384	Средней тяжести n=263	Тяжелая n=72	Крайне тяжелая n=49	p		
					$p_{1-2} =$	$p_{1-3} =$	$p_{2-3} =$
Группа тяжести		1	2	3			
Возраст	61 $\pm$ 16	59 $\pm$ 16	64 $\pm$ 13	66 $\pm$ 15	0,007*	0,005*	0,573
Пол мужской	41%	38%	39%	57%		0,046*	
ИМТ	29 $\pm$ 6	29 $\pm$ 6	30 $\pm$ 6	32 $\pm$ 6	0,082	0,006*	0,107
Сердечно-сосудистые болезни	69%	65%	75%	82%		0,031*	
Болезни легких	9%	7%	13%	12%		0,252	
Болезни другие	28%	25%	31%	45%		0,014*	
Болезни сопутствующие, всего	76%	71%	82%	92%		0,002*	
$SpO_2$	95 $\pm$ 4	97 $\pm$ 2	93 $\pm$ 3	91 $\pm$ 5	0,000*	0,000*	0,000*
$SpO_2/FiO_2$	390 $\pm$ 110	460 $\pm$ 17	279 $\pm$ 15	177 $\pm$ 49	0,000*	0,000*	0,000*
ROX	20 $\pm$ 6,7	24 $\pm$ 2,6	13,2 1,5	7,9 $\pm$ 2,6	0,000*	0,000*	0,000*
MEP (см вод. ст.)	65 $\pm$ 25	68 $\pm$ 24	59 $\pm$ 24	55 $\pm$ 28	0,004*	0,001*	0,454
MIP (см вод. ст.)	48 $\pm$ 23	52 $\pm$ 22	42 $\pm$ 23	36 $\pm$ 21	0,001*	0,000*	0,109
Длительность госпитализации (сутки)	11 $\pm$ 7	10 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6	17 $\pm$ 7	0,000*	0,000*	0,086
Длительность госпитализации после теста (сутки)	9 $\pm$ 6	8 $\pm$ 5	12 $\pm$ 6	14 $\pm$ 7	0,000*	0,000*	0,167
Длительность болезни (сутки)	18 $\pm$ 8	16 $\pm$ 7	23 $\pm$ 7	24 $\pm$ 7	0,000*	0,000*	0,175

\* – статистически значимые различия показателя между группами тяжести.

отмечены по проценту сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совокупной частоте таких патологий, как сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и различные онкологические заболевания. Средний индекс массы тела был выше у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 ( $31,9 \pm 0,5,9$ ) по сравнению с группой средней тяжести ( $28,8 \pm 0,5,6$ ). Средняя продолжительность 1 случая заболевания в когорте составила около 3 недель ( $18 \pm 8$ ) и достоверно различалась между группой средней тяжести и группами больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания.

Показатели пульсоксиметрии и ее производных достоверно различались во всех группах (см. табл. 1). Средние показатели силы диафрагмы (MIP) и экспираторных мышц (MEP) были достоверно выше в среднетяжелой группе по сравнению с другими группами тяжести. Продолжительность госпитализации в целом и после проведения теста также различалась только между первой и двумя последующими группами, но с явной тенденцией к увеличению в зависимости от тяжести.

Корреляционный анализ функциональных показателей и продолжительности госпитализации выявил достоверную обратную связь всех 5 переменных как с общей продолжительностью пребывания в стационаре, так и с продолжительностью лечения с момента измерения этих показателей, причем коэффициенты корреляции показателей  $SpO_2/FiO_2$  ( $r = -0,40$ ) и ROX ( $r = -0,41$ ) с длительностью лечения после проведения тестов значительно ( $p < 0,05$ ) превосходили аналогичные коэффициенты обратной связи параметров мышечной силы (MIP,  $r = -0,20$  и MEP,  $r = -0,24$ ) и  $SpO_2$  ( $r = -0,29$ ). Построение лог-регрессионных моделей на основе различных показателей вентиляционного компонента и газообмена с использованием выбранных пороговых значений (табл. 2) выявило, что наименьшую специфичность и чувствительность име-

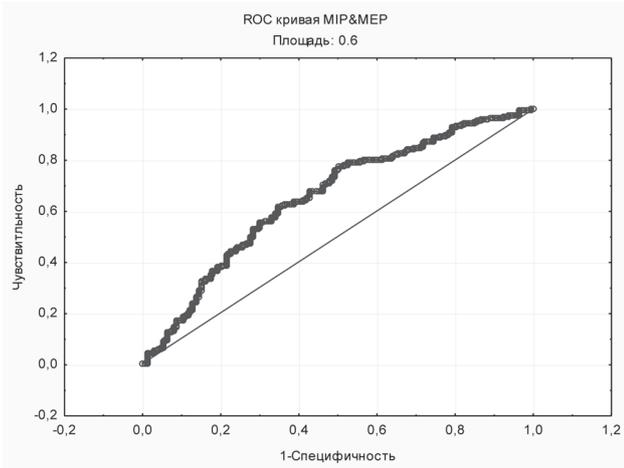
ют модели, построенные только на маркерах силы дыхательных мышц (M1 и M2).

Комбинация MIP и MEP (M3) несколько сбала-нсировала соотношение чувствительности (65%) и специфичности (58%), но не изменила классификационные качества (AUC 0,6) (рис. 1). Модели, построенные на отдельных интегральных маркерах гипоксии (M4, рис. 2 и M5, рис. 3), показали, что они обладают лучшей ( $p > 0,05$ ) прогностической силой (AUC 0,7) по сравнению с моделями M1, M2 и M3, при этом соотношение чувствительности и специфичности более сбалансировано в модели M4 с использованием ROX. В комплексной модели с  $SpO_2/FiO_2$  и MIP (M6) отмечался рост чувствительности ( $p > 0,05$ ) по сравнению с M5, где использовались только показатели  $SpO_2/FiO_2$ , хотя увеличения AUC не отмечалось. В комбинированной модели с двумя интегральными маркерами гипоксии, каждый из которых объединен с предиктором силы диафрагмы (M7), наблюдалось не только увеличение чувствительности, но и значительное расширение площади под ROC (рис. 4). Поскольку включение в модель M8 дополнительного показателя MEP не увеличило ее прогностическую силу по сравнению с M7, то при построении алгоритма стратификации всей когорты пациентов по типу респираторной дисфункции были применены пороговые значения 2 показателей оксигенации  $SpO_2/FiO_2$ , ROX и показатель силы мышц диафрагмы MIP (табл. 3). Определены 4 функциональных типа острой фазы COVID-19, косвенно отражающие разную степень и направление V/Q-диссоциации. Первый функциональный тип – когда показатели силы диафрагмы и оксигенации выше пороговых значений; второй – все показатели ниже критических значений; третий – показатель мышечной силы диафрагмы ниже, а оксигенации выше порогов; четвертый – маркер силы диафрагмы выше, а оксигенации ниже пороговых значений. Практически все функциональные типы

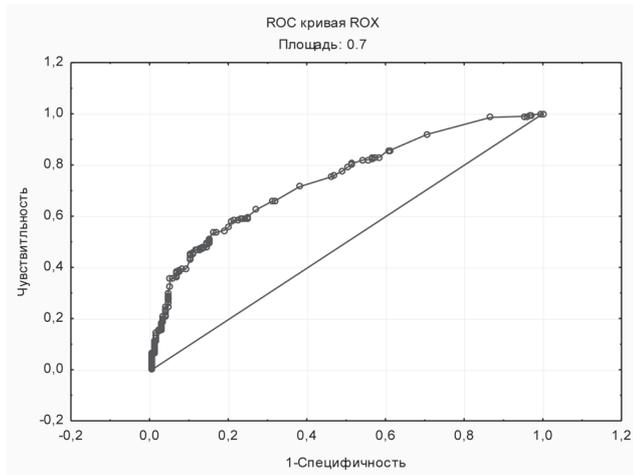
Таблица 2

### Основные показатели классификационных возможностей моделей лог-регрессии

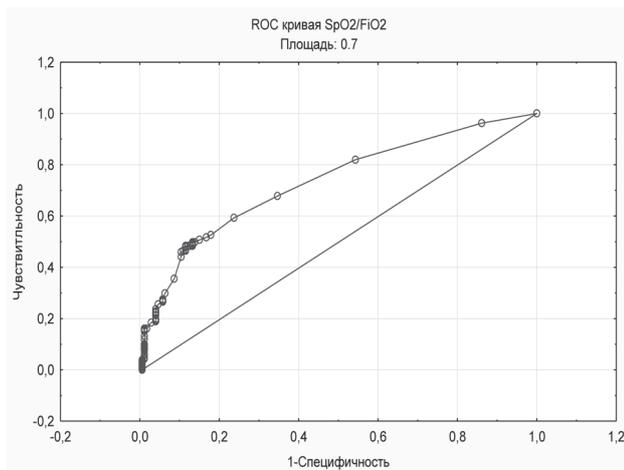
Показатель/модель	Модель №	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	Индекс Юдена
MEP	M1	73	47	0,6	0,30
MIP	M2	54	70	0,6	0,24
MIP&MEP	M3	65	58	0,6	0,23
ROX	M4	58	78	0,7	0,36
$SpO_2/FiO_2$	M5	48	88	0,7	0,36
$SpO_2/FiO_2$ + MIP	M6	62	87	0,7	0,48
$SpO_2/FiO_2$ + MIP & ROX + MIP	M7	67	84	0,8	0,51
$SpO_2/FiO_2$ + MIP & ROX + MIP & MEP	M8	66	84	0,8	0,50



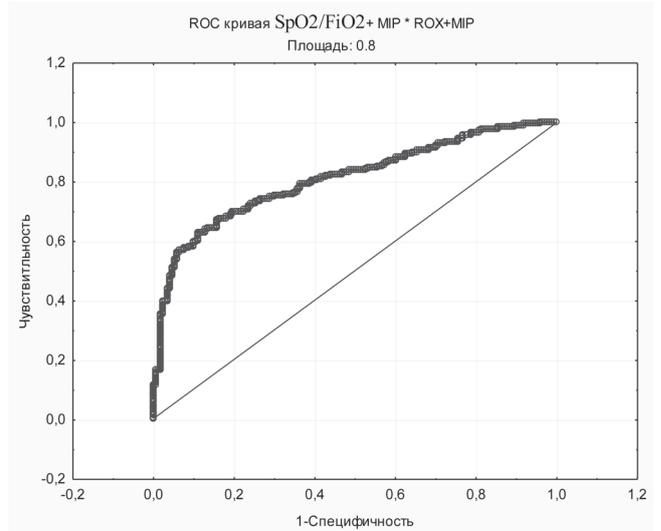
**Рис. 1.** Кривая операционных характеристик М3 с порогом МЕР <60 см вод. ст.  $\geq$  и МIP <40 см вод. ст.  $\geq$



**Рис. 2.** Кривая операционных характеристик М4 с порогом ROX <15  $\geq$



**Рис. 3.** Кривая операционных характеристик М5 с порогом SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <315  $\geq$



**Рис. 4.** Кривая операционных характеристик М7 с порогом SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <280  $\geq$ , ROX <13  $\geq$  при МIP <40  $\geq$  см вод. ст.

отличались по частоте (%) благоприятного исхода, что подтверждает возможность использования показателей силы дыхательных мышц и оксигенации для прогнозирования длительности госпитализации в острую фазу COVID-19.

### Обсуждение

Острая респираторная недостаточность возникает в случае, когда: дыхательная система критически теряет функцию газообмена вследствие поражения паренхимы легкого и/или постоянного снижения производительности дыхательной помпы из-за прогрессирующей слабости дыхательных мышц, преодолевающих нарастающее сопротивление эластического компонента патологически изменяющейся легочной ткани и резистивного компонента грудной клетки. SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему человека, часто прогрессируя до пневмонии и потенциально приводя к летальному исходу у восприимчивых групп населения [12]. Дыхательная недостаточность возникает, когда дыхательная система не справляется с оксигенацией (гипоксемическая, PaO<sub>2</sub> <60 мм рт. ст.) или выведением углекислого газа (гиперкапническая, PaCO<sub>2</sub> >50 мм рт. ст.) из-за дисфункции/поражения легких и/или слабости респираторной мышечной помпы (диафрагмы) [13]. Поэтому изначально наше исследование было направлено на разработку методов оценки и моделей прогноза развития острой фазы инфекционного процесса, вызванного CoV-2, основанных на патофизиологических изменениях функции внешнего дыхания, а именно на характерных для SARS особенностях вентиляционно-перфузионного дисба-

ланса. Понимание патомеханизма мышечной слабости важно не столько в контексте объяснения симптоматики повреждения скелетных мышц (симптоматической или тихой миопатии) в острую фазу COVID-19, проявляющейся слабостью, утомляемостью и болезненностью, сколько в оценке уязвимости и влияния степени нарушения функции дыхательных мышц на исход ГДН острой фазы. Мышечная дисфункция патогенетически связана с прямым инфицированием мышечных клеток, снижением синтеза мышечного белка вследствие гипоксемии, а также гипервоспалительным состоянием, нарушениями регуляции PAC, поражением периферической нервной системы. Эти патомеханизмы приводят к диссоциации нейромышечных связей [14], ослаблению функции дыхательной мускулатуры, что на фоне малоподвижности способствует развитию ГОДН в респираторный дистресс-синдром, который способствует нарушениям метаболизма и атрофии мышц, разгоняя порочный круг SARS. Вскрытие умерших пациентов с COVID-19 показало повышенную экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и генов, вызывающих фиброз в мышечных образцах диафрагмы [15]. Это косвенно подтверждает факт, что на ранних стадиях инфекционного процесса у части пациентов возникает SARS-CoV-2-индуцированная миопатия диафрагмы – «скрытая миопатия», эскалирующая ГОДН, с некомпенсированным респираторным ацидозом, вызванным повышенной продукцией молочной кислоты и ее производных. Дыхательная дисфункция при мышечной дистрофии диафрагмы проявляется признаками гиповентиляции и ограничения дыхания [16, 24], изменением торакоабдоминального градиента давления, гиперкапнией, гипоксемией, одышкой, нарушением регуляции дыхания, неэффективным кашлем [13]. Для оценки функциональных нарушений используют различные показатели спирометрии, в том числе силу дыхательных мышц (MIP и MEP), а также вы-

раженность гипоксемии ( $SpO_2$ ,  $SpO_2/FiO_2$  и ROX) и одышки (ЧД). Отношение насыщения кислородом тканей к доле кислорода во вдыхаемом воздухе является потенциальным предиктором неблагоприятного исхода даже без учета временных показателей, что указывает на отсутствие необходимости стандартизации периодичности и временного лага между замерами нужных для калькуляции  $SpO_2/FiO_2$  параметров [17]. Во время пандемии подтверждена положительная корреляция показателей  $PaO_2/FiO_2$  и  $SpO_2/FiO_2$  (чувствительность и специфичность 70 – 80%) у пациентов с SARS и ОГДН при пороговых значениях  $SpO_2/FiO_2$  285 и 323, соответствующих значениям  $PaO_2/FiO_2$  200 и 300. Установлено что эти показатели могут использоваться взаимозаменяемо независимо от способа кислородной поддержки COVID-19 пациентов с ОГДН [18]. Построение модели лог-регрессии M5, с пороговым значением  $SpO_2/FiO_2$ , равным 315, подтвердило эффективность применения данного суррогатного маркера гипоксемии для прогнозирования длительности сроков госпитализации пациентов даже при одноразовом его измерении в начальный период госпитализации. Многочисленные исследования во время пандемии подтвердили также прогностическую ценность ROX для оценки тяжести дыхательной недостаточности при поступлении, прогноза эффективности использования высокопоточной назальной неинвазивной кислородотерапии (ВПНК) и необходимости искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [16, 19]. ROX, измеренный в первые 4 ч после начала ВПНК, продемонстрировал хорошую классификационную способность (чувствительность 66%, специфичность 83% и AUC 0,75) в качестве маркера риска интубации при пороговом значении 5,37 [20]. Выбор нами порогового значения  $ROX = 13$  был эмпирическим с учетом нижней границы 95% доверительного интервала для этого показателя в группе пациентов, у которых сроки лече-

Таблица 3

## Функциональные типы острой фазы COVID-19

Показатель	$SpO_2/FiO_2$	ROX	MIP, см вод.ст.	Благоприятный исход (излечение $\leq 7$ суток), % (n)	p
1 тип N = 182	$\geq 280$	$\geq 15$	$\geq 40$	61% (n = 111)	$p_{1-2} < 0,05 *$ $p_{1-3} > 0,05$
2 тип N = 70	$< 315$	$< 15$	$< 40$	13% (n = 9)	$p_{2-3} < 0,05 *$ $p_{2-4} < 0,05 *$
3 тип N = 89	$\geq 280$	$\geq 15$	$< 40$	51% (n = 45)	$p_{3-4} < 0,05 *$
4 тип N = 43	$< 315$	$< 15$	$\geq 40$	33% (n = 14)	$p_{1-4} < 0,05 *$

\* – статистически значимые различия показателя между указанными типами.

ния были  $\leq 7$  суток. В нашей модели с ROX (M4) прогностические свойства были немного меньшими (чувствительность 58%, специфичность 78% и AUC 0,7) по сравнению с приведенным исследованием, что объясняется разницей в структуре когорт и различиями моделей по сути прогностических целей. Также имеется сравнительное исследование показателей ROX,  $SpO_2/FiO_2$  и  $PaO_2/FiO_2$ , которое установило, что  $SpO_2/FiO_2$  иногда имеет лучшую корреляцию с отношением  $PaO_2/FiO_2$ , чем показатель ROX [21] из-за выраженного варьирования частоты дыханий у пациентов с COVID-19, вызванного феноменом тихой гипоксемии. Некоторые исследования, наоборот, отдают предпочтение использованию индикатора ROX при сортировке пациентов с COVID-19 с обширным патологическим процессом в легких и диспноэ [22]. При этом значения ROX четко коррелируют с показателями газометрии крови и обширностью патологических изменений в легких на КТ [23], что важно для оценки рисков у пациентов, у которых пока или уже нет явлений скрытой гипоксемии. С другой стороны, маркер  $SpO_2/FiO_2$ , помимо ранней оценки степени гипоксемии, помогает оценке пациентов в критическом состоянии [24] или с высоким риском клинического ухудшения, но с низким исходным подозрением на инфекционное заболевание. В целом, показатели оксигенации  $SpO_2/FiO_2$  и ROX представляют собой удачное сочетание точности, неинвазивности и скорости, что особенно полезно в ситуациях, когда анализатор газов крови недоступен. Показатель ROX включает в себя частоту дыханий и дополняет показатель MIP, повышая классификационные качества построенных моделей. Берлинские критерии оценки тяжести острого респираторного дистресс-синдрома включают клиническую картину, газометрию ( $PaO_2/FiO_2$ ), рентгенографическую инфильтрацию легких, более высокие настройки искусственной вентиляции и полиорганную недостаточность. Для оценки нейромиопатии, индуцированной SARS-CoV-2, и диагностики «тихой гипоксемии» у реконвалесцентов с COVID-19 предлагается использовать нагрузочный тест 6-минутной ходьбы в сочетании с пульсоксиметрией [25]. Однако выполнение такой физической нагрузки проблематично у больных с SARS, как и электронейромиографии [26]. Поэтому роль нагрузочной пробы в раннем периоде может выполнять повторное спирометрическое исследование показателей силы респираторных мышц. В описанных нами комплексных моделях (M7 и M8) «роль»  $PaO_2/FiO_2$  выполняет суррогатный индекс оксигенации  $SpO_2/FiO_2$  и ROX, а роль позитивного давления конца выдоха — спирометрические показатели MIP и MEP. Эти 2 предиктора имеют преимущества по сравнению с традиционной спирометрией, так как они не являются относительными

показателями эффективности работы дыхательных мышц, а непосредственно измеряют их силу в сантиметрах водного столба. Однако в нашем исследовании предиктор MEP (M8) оказался малозначим при построении комплексных моделей, сочетающих маркеры гипоксии и вентиляции, в отличие от MIP. Достаточные классификационные свойства модели M7 позволили разработать алгоритм сегрегации пациентов на функциональные типы с использованием пороговых значений 2 показателей оксигенации  $SpO_2/FiO_2$  и ROX в сочетании с показателем силы мышц диафрагмы MIP. Различия в частоте благоприятного исхода между определенными функциональными типами продемонстрировали возможность применения показателей силы дыхательных мышц и оксигенации для прогнозирования длительности госпитализации пациентов в острую фазу COVID-19.

Таким образом, проведенный анализ показателей функции дыхания у госпитализированных пациентов в острую фазу COVID-19 подтвердил целесообразность использования маркеров силы дыхательной мускулатуры и оксигенации для построения комплексных моделей (нейронных сетей) прогнозирования длительности лечения и создания алгоритмов стратификации больных.

### Заключение

Интегральные показатели оксигенации ROX и  $SpO_2/FiO_2$  имеют более выраженную обратную корреляцию со сроками стационарного лечения больных COVID-19 по сравнению с маркерами силы дыхательных мышц MEP и MIP. Комплексные модели, сочетающие маркеры силы респираторных мышц и оксигенации обладают достаточными классификационными возможностями для прогнозирования длительности госпитализации пациентов в острую фазу COVID-19. Функциональные типы острой фазы COVID-19, отражающие выраженность диссоциации вентиляции и газообмена, могут быть использованы для построения алгоритмов стратификации госпитализированных больных.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Литература

1. Yamada G, Hayakawa K, Matsunaga N et al. Predicting respiratory failure for COVID-19 patients in Japan: a simple clinical score for evaluating the need for hospitalisation. *Epidemiology and Infection*. 2021; 149, e175, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001837>.
2. Garcia-Gordillo JA, Camiro-Zúñiga A, Aguilar-Soto M, et al. COVID-IRS: A novel predictive score for risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS One*.

2021;16(4):e0248357. Published 2021 Apr 5. doi:10.1371/journal.pone.0248357.

3. Каронова, Т.Л. Использование искусственного интеллекта у больных с новой коронавирусной инфекцией для прогнозирования течения заболевания в условиях инфекционного стационара / Т.Л. Каронова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 60–66. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-60-66>.

4. Касьяненко, К.В. Прогноз степени тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта / К.В. Касьяненко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, № 5. — С. 14–25. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>.

5. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan

6. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1.14848.

7. Levitan R. Pulse oximetry as a biomarker for early identification and hospitalization of COVID-19 pneumonia. *Acad Emerg Med*. 2020;27(8):785–786.

8. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):752-754. doi:10.1016/S2213-2600(20)30279-4.

9. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001754. Published 2020 Aug 6. doi:10.1183/13993003.01754-20206

10. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020.

11. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>

12. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5–11. — DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.

13. Scala R, Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):180008. doi: 10.1183/16000617.0008-2018.1]

14. Власенко, А.И. Взаимосвязь между вирусом SARS-CoV-2 и аутоиммунными неврологическими заболеваниями / А.И. Власенко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т.14, № 2. — С. 65–72. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-65-72>

15. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID 19 and postmortem findings from 3 medical centers. *JAMA Intern Med* 2021;181:122–124.

16. Панько, Е.С. Предикторы длительности стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса, вызванного COVID-19 / Е.С. Панько [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т.15, № 1. — С. 86–92. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-86-92>

17. Lu X, Jiang L, Chen T, et al. Continuously available ratio of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):194. Published 2020 Jul 22. doi:10.1186/s12931-020-01455-4.

18. Babu S, Abhilash KP, Kandasamy S, Gowri M. Association between SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio in Different Modes of Oxygen Supplementation. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(9):1001-1005. doi:10.5005/jp-journals-10071-23977

19. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, et al. Admission SpO<sub>2</sub> and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;50:106-110. doi:10.1016/j.ajem.2021.07.049

20. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Contributors Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intens Care Med*. 2020 Oct;46(10):1924–1926.

21. Zaccagnini G, Berni A, Pieralli F. Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in patients with COVID-19 associated ARDS. *Eur J Intern Med*. 2022;96:117-119. doi:10.1016/j.ejim.2021.12.015

22. Xu J, Yang X, Huang C, et al. A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:607821. Published 2020 Dec 8. doi:10.3389/fmed.2020.607821

23. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan.14848

24. Koyauchi T, Yasui H, Enomoto N, et al. Pulse oximetric saturation to fraction of inspired oxygen (SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ratio 24 hours after high-flow nasal cannula (HFNC) initiation is a good predictor of HFNC therapy in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620906327. doi:10.1177/1753466620906327

25. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

26. Scarpino M, Bonizzoli M, Lazzeri C, et al. Electrodiagnostic findings in patients with non-COVID-19- and COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2021;144(2):161-169. doi:10.1111/ane.13433

## References

1. Yamada G, Hayakawa K, Matsunaga N et al. Predicting respiratory failure for COVID-19 patients in Japan: a simple clinical score for evaluating the need for hospitalisation. *Epidemiology and Infection*. 2021; 149, e175, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001837>.

2. Garcia-Gordillo JA, Camiro-Zúñiga A, -Soto M, et al. COVID-IRS: A novel predictive score for risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(4):e0248357. Published 2021 Apr 5. doi:10.1371/journal.pone.0248357.

3. Karonova T.L., Korsakov I.N., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Chernikova A.T., Vashukova M.A., Smolnikova M.A., Gusev D.A., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. An artificial intelligence approach for prognosis of COVID-19 course in hospitalized patients. *Journal Infectology*. 2023;15(3):60-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-60-66>

4. Kas'janenko K.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Lapikov I.I., Belikov V.V. SARS-CoV-2 severity prediction in young adults using artificial intelligence. *Journal Infectology*. 2022;14(5):14-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>

5. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan

6. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and

possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1.14848.

7. Levitan R. Pulse oximetry as a biomarker for early identification and hospitalization of COVID-19 pneumonia. *Acad Emerg Med.* 2020;27(8):785–786.

8. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):752-754. doi:10.1016/S2213-2600(20)30279-4.

9. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. Published 2020 Aug 6. doi:10.1183/13993003.01754-20206 9Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. Published 2020 Aug 6. doi:10.1183/13993003.01754-20206

10. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020.

11. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>

12. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19. *J Infectologii.* 2020;12(2): 5-11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11. (in Russian).

13. Scala R, Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur Respir Rev.*2018;27(147):180008. doi: 10.1183/16000617.0008-2018.j.1

14. Vlasenko A.I., Portik O.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Malko V.A., Isabekova P.Sh., Skripchenko N.V., Alekseeva T.M. Relationship between SARS-COV-2 And autoimmune neurological diseases. *Journal Infectology.* 2022;14(2):65-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-65-72>

15. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers. *JAMA Intern Med* 2021;181:122–124.

16. Pan'ko E.S., Zhavoronok S.V., Solovchuk A.M., Pan'ko S.S., Pan'ko S.V. Predictors of length of hospital stay in patients

with acute COVID-19. *Journal Infectology.* 2023;15(1):86-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-86-92>

17. Lu X, Jiang L, Chen T, et al. Continuously available ratio of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):194. Published 2020 Jul 22. doi:10.1186/s12931-020-01455-4.

18. Babu S, Abhilash KP, Kandasamy S, Gowri M. Association between SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio in Different Modes of Oxygen Supplementation. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(9):1001-1005. doi:10.5005/jp-journals-10071-23977

19. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, et al. Admission SpO<sub>2</sub> and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;50:106-110. doi:10.1016/j.ajem.2021.07.049

20. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Contributors Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intens Care Med.* 2020 Oct;46(10):1924–1926.

21. Zaccagnini G, Berni A, Pieralli F. Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in patients with COVID-19 associated ARDS. *Eur J Intern Med.* 2022;96:117-119. doi:10.1016/j.ejim.2021.12.015

22. Xu J, Yang X, Huang C, et al. A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:607821. Published 2020 Dec 8. doi:10.3389/fmed.2020.607821

23. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs.* 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan.14848

24. Koyachi T, Yasui H, Enomoto N, et al. Pulse oximetric saturation to fraction of inspired oxygen (SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) ratio 24 hours after high-flow nasal cannula (HFNC) initiation is a good predictor of HFNC therapy in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620906327. doi:10.1177/1753466620906327

25. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

26. Scarpino M, Bonizzoli M, Lazzeri C, et al. Electrodiagnostic findings in patients with non-COVID-19- and COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(2):161-169. doi:10.1111/ane.13433

#### Авторский коллектив:

Панько Екатерина Сергеевна – врач Брестской областной клинической больницы; тел: + 375(29)727-66-09, e-mail: panko.yekaterina@gmail.com

Жаворонок Сергей Владимирович – профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел: + 375(29)6553387, e-mail: zhavoronok.s@mail.ru

Соловчук Александр Михайлович – аспирант кафедры интеллектуальных информационных технологий Брестского государственного технического университета; e-mail: solovchuk\_aleksandr@mail.ru

Панько Сергей Владимирович – заведующий кафедрой анатомии, физиологии и безопасности человека Брестского государственного университета им. А. С. Пушкина, д.м.н., профессор; тел: + 375(162)21-70-40, e-mail: medicine@brsu.brest.by