

И.А. Лакман^{1, 2}, Т.И. Мусин³, А.Р. Галиуллина¹,
А.В. Тюрин³, З.А. Багманова³, Р.М. Гумеров³,
П.И. Миронов³, И.И. Лутфрахманов³, П.А. Давтян³,
Ш.З. Загидуллин³, С.В. Новиков¹, В.Н. Павлов³, Ю.О. Уразбахтина¹,
Б. Цай⁴, Н.Ш. Загидуллин^{1, 3}



¹Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа, Российская Федерация

²Башкирский государственный университет, Уфа, Российская Федерация

³Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

⁴Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай

Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании

Обоснование. Пандемия COVID-19 сопровождается значительным количеством осложнений и смертельных исходов, а также представляет значительную нагрузку на систему здравоохранения. При госпитализации пациентов в 10–15% случаев требуется перевод на инвазивную и неинвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ/НИВЛ). При этом важно стратифицировать риск перевода на вентиляцию легких при поступлении в стационар. **Цель исследования** — выявление клинико-лабораторных факторов риска перевода на ИВЛ и НИВЛ у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией. **Методы.** Проведено ретроспективное исследование 386 последовательно госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Первичными конечными точками были перевод на ИВЛ ($n = 22$) и НИВЛ ($n = 28$). Факторы риска перевода больных на НИВЛ/ИВЛ рассматривались на период до 14-го и 28-го дня для каждого варианта вентиляции. Для отбора предиктора риска был проведен унивариантный анализ на основе регрессии выживаемости Кокса с последующим мультивариантным анализом для определения факторов риска в данных временных точках. **Результат.** Из 386 пациентов смертельный исход через 28 дней после госпитализации был зарегистрирован у 20 (5,2%) пациентов. На ИВЛ были переведены 22 (5,7%) пациента, на НИВЛ — 28 (7,3%) пациентов, причем из последних 9 переводились позже уже на ИВЛ. В результате уни- и мультивариантного анализа факторами риска перевода на ИВЛ до 14-го дня были возраст > 65 лет ($ОШ = 5,91$), инсульт в анамнезе ($ОШ = 17,04$), повышенный уровень мочевины ($ОШ = 6,36$), ЛДГ ($ОШ = 7,39$), снижение уровня натрия ($ОШ = 12,32$), СКФ < 80 мл/мин ($ОШ = 13,75$) и тромбоцитов ($ОШ = 4,14$); до 28-го дня — пожилой возраст > 65 лет ($ОШ = 4,58$), зубец Осборна на ЭКГ ($ОШ = 2,98$), повышение лактатдегидрогеназы ($ОШ = 9,99$) и снижение альбумина ($ОШ = 2,77$). Предикторами перевода пациентов с COVID-19 на НИВЛ в период до 14 дней от начала госпитализации стали пожилой возраст пациента ($ОШ = 5,09$), уровень прокальцитонина в крови $> 0,25$ нг/мл ($ОШ = 0,19$), лейкоцитов $> 11 \times 10^9$ ($ОШ = 19,64$) и ЛДГ ($ОШ = 3,9$). **Заключение.** У больных с COVID-19 выделены факторы риска перевода на ИВЛ/НИВЛ в период 14 и 28 дней от начала госпитализации, что способствует стратификации пациентов по риску вентиляции легких и позволяет планировать респираторную поддержку.

Ключевые слова: COVID-19, неинвазивная искусственная вентиляция легких, инвазивная искусственная вентиляция легких, факторы риска, стратификация риска

Для цитирования: Лакман И.А., Мусин Т.И., Галиуллина А.Р., Тюрин А.В., Багманова З.А., Гумеров Р.М., Миронов П.И., Лутфрахманов И.И., Давтян П.А., Загидуллин Ш.З., Новиков С.В., Павлов В.Н., Уразбахтина Ю.О., Цай Б., Загидуллин Н.Ш. Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании. Вестник РАМН. 2022;77(1):33–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1673>

Обоснование

SARS-CoV-2 первично поражает респираторную систему, приводя к развитию пневмонии, а в тяжелых случаях — к дистресс-синдрому и высокой смертности [1]. Кроме респираторной системы, COVID-19 может поражать разные системы организма, включая сердечно-сосудистую. В связи с высокой скоростью распространения инфекция приводит к перегрузкам всей системы здравоохранения и, соответственно, задержкам в оказании медицинской помощи, нехватке коек в отделениях интенсивной терапии (ИТ) и недостаточности медицинского персонала [2, 3], что подчеркивает необходимость совершенствования всех направлений в диагностике и лечении заболевания, в частности разработки стратегий стратификации ее течения при поступлении пациентов в стационар.

Существует достаточное количество исследований по выявлению факторов риска, в том числе сердечно-сосудистых, при COVID-19, таких как мужской пол, наличие хронической болезни почек (ХБП), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), пожилой возраст, повышение С-реактивного белка (СРБ) и др. [4, 5].

Одна из основных жалоб при COVID-19 — одышка, которая является следствием гипоксии и сопровождается снижением сатурации кислорода. Примерно у 15% пациентов с COVID-19 развивается тяжелая форма заболевания, при которой необходимо проведение кислородотерапии [6], а у более тяжелых пациентов — перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ). При этом сам факт перевода больного на ИВЛ значительно повышает риск смертельного исхода [7], поэтому уже при поступлении пациента в стационар важно

оценить риск его перевода на кислородную поддержку и планировать соответствующие лечебные мероприятия. Выполнены исследования, в которых рассматриваются факторы риска смертности [8], однако работ, где в качестве конечной точки рассматривается переход пациента на НИВЛ/ИВЛ, значительно меньше [9]. В наших предыдущих исследованиях проведен анализ факторов риска летальных исходов при госпитализации в стационар с COVID-19-ассоциированной пневмонией [10]. При проведении мультивариантного анализа было показано, что низкий уровень альбумина сыворотки крови и наличие зубца Озборна (J-зубец) на ЭКГ могут быть факторами риска смертности при данном заболевании. Для анализа факторов риска перевода на ИВЛ/НИВЛ мы использовали ту же когорту пациентов.

Цель исследования — выявление клинико-лабораторных факторов риска перевода на ИВЛ и НИВЛ у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное, неконтролируемое, открытое исследование (рис. 1). Изучено 404 последовательных пациента, которые были госпитализированы с диагнозом COVID-19 в COVID-госпиталь ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский универ-

ситет» Минздрава России, г. Уфа, в период с 1 мая по 31 июля 2020 г.

Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты от 18 лет и старше с подтвержденным заболеванием COVID-19 и наличием ассоциированной пневмонии. Критериями не включения были ХБП IV–V стадии, актуальные (в течение последних трех лет) злокачественные новообразования, острый коронарный синдром, мозговой инсульт в остром периоде, выраженные иммунодефицитные состояния, а также хроническая сердечная недостаточность III–IV стадий по NYHA. В соответствии с критериями включения и не включения было исключено 18 пациентов. Для последующего анализа осталось 386 пациентов. Диагностика и лечение пациентов осуществлялись согласно рекомендациям Минздрава России, актуальным на тот момент (№ 8 от 3 сентября 2020 г.).

Респираторная поддержка осуществлялась с помощью аппаратов ZISLINE MV300 («Тритон-Электроникс», Россия). Критериями перевода на НИВЛ были снижение периферической сатурации менее 90% при инфуляции кислорода через назальные канюли со скоростью 6 л/мин, увеличение частоты дыхания (ЧД) более 28 в минуту, снижение парциального давления кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст., отсутствие угнетения сознания. В качестве базовых параметров НИВЛ использовали 50%-ю концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси и положительное давление в конце выдоха 6–8 мбар.

I.A. Lakman^{1, 2}, T.I. Musin³, A.R. Galiullina¹, A.V. Tyurin³, Z.A. Bagmanova³,
R.M. Gumerov³, P.I. Mironov³, I.I. Lutfrahanov³, P.A. Davtyan³, Sh.Z. Zagidullin³, S.V. Novikov¹,
V.N. Pavlov³, U.O. Urazbahtina¹, B. Cai⁴, N.Sh. Zagidullin^{1, 3}

¹Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁴Harbin State Medical University, Harbin, China

Risk Factors of Transfer to Mechanical Ventilation of COVID-19 Patients in a Retrospective Non-Randomized Study

Background. The COVID-19 pandemic is associated with significant number of complications and mortality and a burden on the healthcare system. In 10–15% of hospitalized patients, the invasive and non-invasive mechanical ventilation (IMV/NIMV) is required. At the same time, it is important to stratify the risk of mechanical ventilation upon admission to the hospital. **Aims** — to identify clinical and laboratory risk factors for transfer to IMV and NIMV in hospitalized patients with COVID-19-associated pneumonia. **Methods.** A retrospective one-center nonrandomized study of 386 consecutive hospitalized patients with COVID-19-associated pneumonia was performed. The primary endpoints were IMV ($n = 22$) and NIMV ($n = 28$). Risk factors of artificial ventilation were considered for periods up to 14 and 28 days for both variants. To select a risk predictor, a univariate analysis based on Cox survival regression was performed, followed by multivariate analysis to determine risk factors at these time points. **Results.** After 28 days from admission the mortal exit was registered in 20 patients from 386 patients (5.2%). 22 patients (5.7%) were transferred to IMV, and 28 patients (7.3%) — to NIV, and 9 of the latter were transferred later to IMV. As a result of univariate and multivariate analyzes, the risk factors for transfer to mechanical ventilation on 14th day were: age > 65 years ($OR = 5.91$), a history of stroke ($OR = 17.04$), an increased serum level of urea ($OR = 6.36$), LDH ($OR = 7.39$), decreased sodium ($OR = 12.32$), $GFR < 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ($OR = 13.75$) and platelets ($OR = 4.14$); on the 28th day — age > 65 years ($OR = 4.58$), J-wave on the ECG ($OR = 2.98$), an increase of LDH ($OR = 9.99$) and a decrease in albumin ($OR = 2.77$) in serum. Predictors of the transfer of patients with COVID-19 to NIV within the period up to 14 days from the beginning of hospitalization were the age > 65 years ($OR = 5.09$), procalcitonin level in the blood > 0.25 ng/ml ($OR = 0.19$), leukocytes > 11×10^9 ($OR = 19.64$) and increased LDH ($OR = 3.9$). **Conclusions.** In patients with COVID-19, the risk factors for transfer to IMV/NIVL in the period of 14 and 28 days from the beginning of hospitalization were identified, which enable patient's mechanical ventilation stratification and to plan respiratory support resources.

Key words: COVID-19, mechanical ventilation, non-invasive mechanical ventilation, risk factors, risk stratification

For citation: Lakman IA, Musin TI, Galiullina AR, Tyurin AV, Bagmanova ZA, Gumerov RM, Mironov PI, Lutfrahanov II, Davtyan PA, Zagidullin ShZ, Novikov SV, Pavlov VN, Urazbahtina UO, Cai B, Zagidullin NSh. Risk Factors of Transfer to Mechanical Ventilation of COVID-19 Patients in a Retrospective Non-Randomized Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(1):33–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1673>

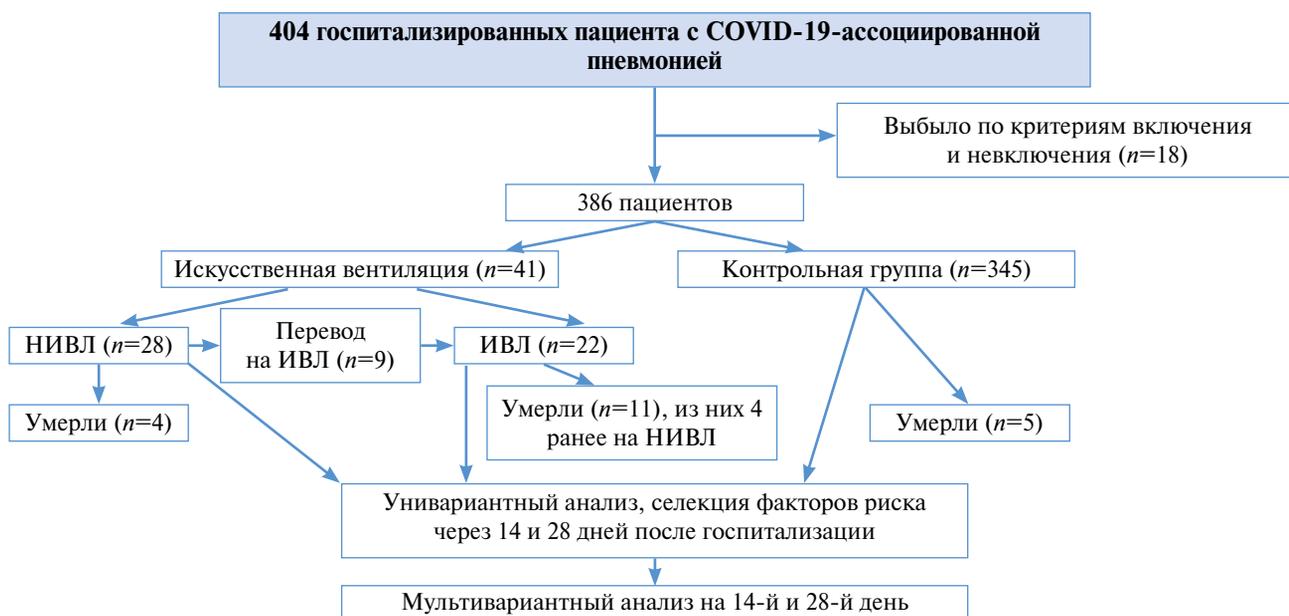


Рис. 1. Дизайн исследования

При отрицательной динамике в виде нарастания ЧД, гипоксемии, гиперкапнии, алкалоза, появления признаков полиорганной недостаточности осуществлялся перевод пациентов на ИВЛ в протективном режиме.

Все пациенты были разбиты на две группы: контрольную (без искусственной вентиляции, $n = 345$) и с переводом на ИВЛ/НИВЛ ($n = 22+28$), причем 9 из 28 больных второй группы в связи с ухудшением состояния были переведены в течение госпитализации с НИВЛ на ИВЛ.

Программа обследования включала подробный сбор анамнеза, в том числе жалобы и сопутствующие заболевания. В 1-й день при поступлении в стационар в течение 2 ч также проводился общий и биохимический анализ крови.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (№ 11, 2020 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с помощью статистического аналитического пакета R (версия 4.1.1). Собранные в результате одноцентрового исследования данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, для сравнения в группах значений непрерывных переменных был использован тест Манна–Уитни, для оценки различий в частотах качественных характеристик — тест χ^2 . При значении p -уровня $p < 0,05$ различия признака в группах считались статистически значимыми. В качестве основного инструмента моделирования риска перевода пациента на не- и инвазивную кислородную поддержку использовались модели класса анализа выживаемости, а именно модели пропорциональных рисков Кокса, которые нередко применяются в исследованиях, посвященных COVID-19 [11]. Вычислялись модели Кокса для моно- и мультивариантных вариантов наступления события перевода пациента на ИВЛ/НИВЛ. Результаты исследования представлены как отношение шансов (ОШ) и соответствующие 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Для лучшей интерпретации результатов модели все непрерывные признаки были бинаризованы по принципу «показатель выше/ниже нормы». Для определения

пула предикторов в мультивариантной модели Кокса предварительно оценивались моновариантные модели Кокса, не имеющие самостоятельной прогностической ценности. В качестве предикторов риска перевода пациентов на кислородную поддержку отбирались только такие факторы, для которых коэффициент в модели значимо при $p < 0,15$ отличался от нуля.

Интерпретация результатов моделирования проводилась на основе расчета отношения шансов ОШ(x_i) для каждого статистически значимого i -го предиктора x_i :

$$\text{ОШ}(x_i) = \frac{h(t|x_i)}{h_0(t)} = \exp(x_i\beta),$$

где $h(t|x_i)$ — риск того, что пациент с наличием признака x_i к периоду времени t будет переведен на ИВЛ/НИВЛ; $h_0(t)$ — базовый (безусловный) риск перевода пациента к периоду времени t на ИВЛ/НИВЛ; β — коэффициент при факторе x_i в модели Кокса, оцененный методом частичного правдоподобия.

Для оценки качества построенных мультивариантных моделей использовался С-индекс конкордации Харрелла [12], позволяющий оценить согласованность ранжированных по степени длительности наступления событий (перевод пациента на ИВЛ/НИВЛ) в смоделированных и фактических данных. Чем ближе С-индекс к единице, тем выше степень согласованности и доверие к полученным моделям.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Демографическая характеристика, клиническая картина больных, соответствующие сопутствующие заболевания и лабораторные маркеры при поступлении у 386 госпитализированных пациентов с COVID-19 представлены в табл. 1. Средний возраст в популяции составил 59 (49; 66) лет; 48,2% пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), другие сопутствующие заболевания встречались несколько реже. Следует отметить, что при поступлении у большинства пациентов сатурация кислорода была нормальной, в течение госпитализации 47,2% нуждались в кислородной терапии,

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные параметры исследуемой группы пациентов с COVID-19

Параметры	Медиана (Q_1 ; Q_3)
<i>N</i>	386
Пол, м/ж, %	40,16/59,84
Возраст, лет	59 (49; 66)
ИМТ, кг/м ²	27,5 (25,03; 31,14)
Жалобы при поступлении, % (<i>n</i>):	
• Одышка	62,7 (238)
• Кашель	10,1 (328)
• Лихорадка	85,0 (284)
• Боль в груди	21,2 (82)
• Миалгия	51,0 (197)
• Головокружение	17,4 (67)
• Тошнота/рвота	2,8 (11)
• Диарея	3,1 (12)
Клинические исследования:	
• SpO ₂ , %	97 (95; 99)
• Температура при поступлении, °С	36,7 (36,3; 37,3)
• САД, мм рт. ст.	130 (120; 148)
• ДАД, мм рт. ст.	85 (79; 90)
• ЧСС, уд./мин	90 (78; 100)
• ЧД, мин	19 (19; 19)
• Повреждение ткани легких по данным КТ, %	48 (32,75; 56)
Сопутствующие заболевания, % (<i>n</i>):	
• АГ	48,2 (186)
• СД	10,1 (39)
• ХСН	4,9 (19)
• ИБС	3,6 (14)
• ХБП	3,4 (13)
• ФП в анамнезе	0,5 (2)
• ХОБЛ + БА	2,3 (9)
• Инсульт в анамнезе	1,0 (4)
Лабораторные обследования:	
• Гб, г/л	130,0 (120; 140)
• Лейкоциты, ×10 ⁹	5,0 (3,69; 6,7)
• Тромбоциты, ×10 ⁹	199,5 (159,25; 259,75)
• СОЕ, мм/с	29,0 (18; 42)
• СРБ, ммоль/л	23,4 (10; 57,8)
• Прокальцитонин, ед.	0,1 (0,04; 0,14)
• Альбумин, г/л	40,3 (37,7; 42,9)
• КФК, л (%)	106,5 (65; 210,75)
• Мочевина, ммоль/л	5,1 (4,19; 6,45)
• СКФ, мл/мин/м ²	91,9 (72,58; 107,26)
• D-димеры, нг/мл	270 (150; 350)
• Натрий, ммоль/л	142 (140; 144)
• Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,5)
Конечные точки:	
• Потребность в кислороде, л (%)	182 (47,2)
• Потребность в НИВЛ, л (%)	28 (7,3)
• Потребность в ИВЛ, л (%)	22 (5,7)
• Вентиляция, дни	5 (3; 6)
• Госпитализация, дни	11 (10; 14)
• 28-дневная смертность, л (%)	20 (5,2)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; Гб — гемоглобин; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМ — инфаркт миокарда; КФК — креатининфосфокиназа; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет 2 типа; СОЕ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Лекарственная терапия COVID-19-пациентов в стационаре, % (*n*)

Параметр	Значение
<i>N</i>	386
Кардиоваскулярная терапия:	
• иАПФ/БРА	20,0 (81)
• Диуретики	4,9 (19)
• Антагонисты альдостерона	9,8 (38)
• Антагонисты кальция	11,0 (46)
• Бета-блокаторы	20,4 (79)
• Класс I и III антиаритмических препаратов	0 (0)
Терапия COVID-19:	
• Гидроксихлорохин	58,2 (225)
• Лопинавир + ритонавир	36,0 (139)
• Тоцилизумаб	8,0 (31)
• Глюкокортикостероиды	100 (386)
• Низкомолекулярный гепарин	96,1 (371)

Примечание. иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

7,3% — в НИВЛ и 5,7% — в ИВЛ. Летальность составила 5,2% (см. табл. 1).

В табл. 2 представлено лечение, которое пациенты получали в стационаре, включая патогенетическую терапию и кардиоваскулярные препараты, которые могли влиять на конечные точки. Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами НИВЛ/ИВЛ и контрольной группой отсутствовали, что можно объяснить стандартизацией лечения в стационаре.

В табл. 3 представлен сравнительный анализ пациентов с НИВЛ/ИВЛ и контрольной группы: для качественных признаков указана частота встречаемости, для непрерывных — медиана и межквартильный интервал (Q_1 ; Q_3), p -уровень ошибки отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий в группах вычислялся на основе теста Манна–Уитни для количественно измеряемых признаков и с помощью теста χ^2 для номинальных признаков. Статистически значимые различия при $p < 0,05$ определены по возрасту, наличию у пациентов СД, высокого СОЭ, С-реактивного белка, прокальцитонина, D-димеров, мочевины и натрия и низкого альбумина в сыворотке крови. При $p < 0,1$ значимые различия были в уровне ИМТ, наличии ХСН, бронхообструктивных заболеваний (хронической обструктивной болезни легких / бронхиальной астмы), высоком уровне КФК и низком СКФ.

В табл. 4 представлены результаты сравнения групп пациентов, которые переводились на ИВЛ/НИВЛ. Следует отметить, что из 28 пациентов, переведенных на НИВЛ в начале госпитализации, 9 позднее были переведены на ИВЛ. В связи с этим для сравнения количественных показателей в группах использовали тест для зависимых выборок — тест Вилкоксона. Различия в группах наблюдались по уровню СОЭ в крови (при $p < 0,05$), СРБ и КФК (при $p < 0,1$).

Основные результаты исследования

На основании вышеуказанных параметров (см. табл. 1, 3, 4) был проведен унивариантный регрессионный анализ для выявления факторов риска перевода на ИВЛ/НИВЛ через 14 и 28 дней после дня госпитализации. Следую-

шие переменные ассоциировались с переводом на ИВЛ до 14 дней в унивариантной регрессионной модели Кокса ($p < 0,150$): возраст, наличие зубца Осборна, одышка, лихорадка более 38°C , наличие ИБС, ХСН, высокий уровень D-димеров, низкий уровень эритроцитов, альбумина, СКФ, натрия, калия, повышение мочевины, общего билирубина и ЛДГ (табл. 5). Для перевода на НИВЛ в период до 28 дней со дня госпитализации значимыми факторами риска стали наличие зубца Осборна, лихорадка более 38°C , ХСН, высокий уровень креатинина и АЛТ. Примечательно, что фактором, снижающим риск перевода на НИВЛ, стал уровень прокальцитонина — меньше 0,25 (табл. 6).

На основании выбранных факторов риска (см. табл. 5 и 6) был проведен мультивариантный анализ факторов риска перевода на ИВЛ/НИВЛ, в результате статистически незначимые признаки с коэффициентами моделей, статистически не отличающимися от нуля, при $p > 0,1$ были удалены из модели. В то же время признаки «пол» и «возраст» были оставлены в качестве контролируемых переменных. На рис. 2 и 3 представлены результаты мультивариантного анализа на основе регрессии Кокса для оценки риска перевода на ИВЛ в период до 14 и до 28 дней с начала госпитализации. Для данных моделей С-индекс конкордации Харрелла (СI) составил 0,96 и 0,86 соответственно. То есть модель оценки риска перевода пациента на ИВЛ в период до 14 дней точнее по сравнению

с моделью перевода пациентов в период до 28 дней. Это можно объяснить невозможностью учета всех доступных для анализа факторов риска. Для оценки риска перевода пациента на НИВЛ в период до 14 и 28 дней с начала госпитализации были построены соответствующие модели, при этом статистически значимой оказалась только модель перевода пациентов на НИВЛ в период до 14 дней. Во многом это объясняется тем, что случаев перевода пациентов на НИВЛ в период более 14 дней с начала госпитализации было достаточно мало. С-индекс (СI) конкордации Харрелла для модели НИВЛ-14 дней составил 0,9, что является показателем высокой точности модели. На рис. 4 представлены результаты мультивариантного анализа на основе регрессии Кокса для оценки риска перевода на НИВЛ в период до 14 дней.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное моделирование позволило выявить, что статистически значимое влияние на перевод пациентов на ИВЛ в период до 14 дней с начала госпитализации оказывают такие факторы, как: возраст пациентов > 65 лет (ОШ = 5,91); высокий уровень мочевины ($> 8,3$ ммоль/л, ОШ = 6,36); инсульт в анамнезе (ОШ = 17,04); повышение уровня ЛДГ выше 220 Ед/л (ОШ = 7,39); снижение

Таблица 3. Сравнение демографических, клинических и лабораторных характеристик пациентов в контрольной группе и группе с вентиляцией легких (ИВЛ/НИВЛ)

Параметр	Группа, медиана (Q_1 ; Q_3)		p
	ИВЛ/НИВЛ	Контрольная	
N	41	345	
Пол, м/ж	19/22	138/207	0,52
Возраст, лет	63 (54; 71)	59 (49; 66)	0,006
ИМТ, кг/м ²	29 (25,2; 32)	27 (25; 31)	0,056
Сопутствующие заболевания, % (n):			
• АГ	63,41	46,68	0,062
• СД	29,26	8,06	<0,001*
• ХБП	2,43	0,28	0,500
• ИБС	7,31	3,45	0,430
• ХСН	12,19	4,03	0,056
• Инсульт в анамнезе	2,43	0,86	0,89
• ХОБЛ + БА	7,31	1,72	0,089
• ФП в анамнезе	4,87	3,17	0,860
Лабораторные обследования:			
• Гб, дл/л	132 (121; 142)	130 (120; 140)	0,179
• Лейкоциты, $\times 10^9$	5,7 (3,46; 12,8)	4,9 (3,7; 6,6)	0,139
• Тромбоциты, $\times 10^9$	185 (141; 302)	200 (160; 248)	0,181
• СОЭ, мм/с	35 (24; 48)	28 (18; 41)	0,011*
• СРБ, ммоль/л	62 (22; 77)	22 (10; 54)	<0,001*
• Прокальцитонин, Ед	0,2 (0,1; 0,56)	0,1 (0,04; 0,13)	<0,001*
• Альбумин, г/л	37,9 (33,4; 41,5)	40,4 (37,9; 43)	<0,001*
• КФК, n (%)	115 (74; 394)	105 (64; 206)	0,062
• Мочевина, ммоль/л	7,6 (4,9; 8,75)	5,1 (4,1; 6,1)	<0,001*
• СКФ, мл/мин/м ²	82,5 (65,2; 100,9)	92,1 (72,6; 107,9)	0,079
• D-димер, нг/мл	295 (255; 444)	263 (150; 342)	0,004*
• Натрий, ммоль/л	141 (137; 143)	142 (140; 144)	0,002*
• Калий, ммоль/л	4,2 (3,8; 4,5)	4,2 (3,9; 4,5)	0,301

* $p < 0,05$.

Примечание. Для качественных признаков указана частота встречаемости, для непрерывных — медиана/среднее. АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; Гб — гемоглобин; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КФК — креатининфосфокиназа; СД — сахарный диабет 2 типа; СОЕ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Сравнение демографических, клинических и лабораторных характеристик пациентов с использованием инвазивной и неинвазивной вентиляции легких.

Параметр	НИВЛ	ИВЛ	p
	Медиана (Q ₁ ; Q ₃)		
N	28	22	
Пол, м/ж	10/18	12/10	0,302
Возраст, лет	61; (56; 69)	68; (54; 72)	0,203
ИМТ, кг/м ²	29,9 (26,6; 32,4)	30,5 (24,9; 32,5)	0,501
Клинические данные:			
• SpO ₂ , %	95 (92; 96)	93 (88; 97)	0,255
• Температура, °С	36,7 (36,2; 37,8)	36,6 (36,3; 72)	0,231
• САД, мм рт. ст.	140 (121; 149)	142,7 (125; 150)	0,205
• ДАД, мм рт. ст.	85 (80; 90)	90 (77; 90)	0,445
• ЧСС, уд./мин	88 (78; 101)	94 (77; 106)	0,355
• Поражение легких по КТ, %	52 (37; 72)	50 (30; 72)	0,228
Сопутствующие заболевания, % (n):			
• АГ	60,71	63,63	0,931
• СД	28,57	27,27	0,831
• ХБП	0	4,54	0,902
• ИБС	3,57	9,09	0,830
• ХСН	14,28	13,63	0,732
• Инсульт в анамнезе	3,57	4,54	0,581
• ХОБЛ + БА	7,14	4,54	0,833
• ФП в анамнезе	3,57	4,54	0,622
Лабораторные обследования:			
• Гб, дл/л	135 (129; 144)	130 (119; 144)	0,171
• Лейкоциты, ×10 ⁹	5,8 (3,5; 11,2)	5,6 (3,8; 13,9)	0,400
• Тромбоциты, ×10 ⁹	185 (146; 304)	179 (130; 299)	0,232
• СОЭ, мм/с	28 (21; 43)	41 (25; 55)	0,018*
• СРБ, ммоль/л	38 (20; 72)	70 (26; 87)	0,075
• Прокальцитонин, Ед	0,2 (0,09; 0,54)	0,2 (0,11; 1,33)	0,262
• Альбумин, г/л	38,3 (35,9; 41,9)	36,2 (33,4; 41,6)	0,141
• КФК, л (%)	99 (71; 229)	156 (76; 669)	0,077
• Мочевина, ммоль/л	6,5 (4,4; 8,7)	8 (5,4; 8,7)	0,143
• СКФ, мл/мин/м ²	83,3 (66,9; 100,1)	83,8 (58,6; 110,2)	0,247
• D-димер, нг/мл	285 (197; 424)	375 (257; 442)	0,200
• Натрий, ммоль/л	141 (138; 142)	141 (137; 143)	0,341
• Калий, ммоль/л	4,2 (3,7; 4,5)	4,3 (3,9; 4,6)	0,197

*p < 0,05.

Примечание. Для качественных признаков указана частота встречаемости, для непрерывных — медиана/среднее. АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; Гб — гемоглобин; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМ — инфаркт миокарда; КФК — креатининфосфокиназа; КТ — компьютерная томография; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет 2 типа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

уровня натрия в крови <136 ммоль/л (ОШ = 12,32); СКФ менее 80 мл/мин (ОШ = 13,75); уровень тромбоцитов менее 150 тыс./мл (ОШ = 4,14). В более долгосрочном периоде (до 28 дней с начала госпитализации) на перевод пациентов на ИВЛ значимое влияние оказывали: возраст > 65 лет (ОШ = 4,58); зубец Осборна на ЭКГ (ОШ = 2,98); повышение уровня ЛДГ выше 220 Ед/л в крови (ОШ = 9,99); альбумин ниже 37,5 г/л (ОШ = 2,77). Статистически значимыми предикторами риска перевода пациентов с COVID-19 на НИВЛ в период до 14 дней с начала госпитализации стали: пожилой возраст пациентов (ОШ = 5,09); уровень прокальцитонина в крови < 0,25 нг/мл (ОШ = 0,19) — эти факторы снижают почти в 5 раз вероятность перевода пациента на НИВЛ; уровень лейкоцитов > 11×10⁹ (ОШ = 19,64) и ЛДГ > 220 Ед/л (ОШ = 3,9).

Обсуждение основного результата исследования

Наиболее важной особенностью нашего исследования являлся тот факт, что оценка риска потребности

в респираторной поддержке проводилась на основе анализа исходных клинических и лабораторных данных в когорте больных (386 пациентов), не требовавших изначально госпитализации в ОИТ (оценка по шкале NEWS 5 < баллов) при поступлении в COVID-19-госпиталь. Пациенты были разделены в отношении применения ИВЛ/НИВЛ с использованием таких надежных инструментов статистического моделирования, как анализ выживаемости, позволивших определить факторы риска перевода пациентов на кислородную поддержку до 14 и 28 дней от начала госпитализации.

Если для 14-дневного периода наблюдения критериями перевода на ИВЛ были пожилой возраст, снижение уровня СКФ и повышение мочевины в сыворотке крови, электролитные нарушения в виде снижения концентрации натрия, повреждение печени или скелетной мускулатуры в виде роста ЛДГ, а также коагуляционные нарушения в виде тромбоцитопении, то в отдаленном периоде (до 28 дней) такими критериями явились: возраст и повреждение печени / скелетной мускулатуры, изменения

Таблица 5. Достоверность факторов риска перевода на ИВЛ в унивариантной модели Кокса до 14-го и 28-го дня с начала госпитализации

Параметр	ИВЛ	
	14 дней	28 дней
Зубец Осборна	>0,1	0,04*
Одышка	>0,1	0,1*
Лихорадка > 38 °С	<0,001*	<0,001*
ИБС	>0,1	0,05*
ХСН	>0,1	0,08*
ХОБЛ + БА	0,09*	>0,1
Пожилой возраст	<0,001*	0,01*
↑ D-димеры	0,1	0,09*
↓ тромбоциты	0,1	>0,1
↓ эритроциты	<0,001*	<0,001*
↓ альбумин	0,02*	0,01*
↑ мочевины	0,01*	0,04*
↓ СКФ	0,04*	0,08*
↑ билирубин	>0,1	0,09*
↓ натрий	<0,001*	0,03*
↓ калий	0,02*	>0,1
↑ ЛДГ	<0,001*	0,04*
↑ КФК	0,07*	>0,1
Наличие инсульта в анамнезе	0,04*	>0,1

* — факторы, влияющие на риск перевода на НИВЛ ($p < 0,1$).

Примечание. БА — бронхиальная астма; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КФК — креатининфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 6. Анализ факторов риска перевода на НИВЛ в унивариантной модели Кокса для событий 14 и 28 дней с начала госпитализации

Параметр	НИВЛ	
	14 дней	28 дней
Зубец Осборна	>0,1	0,07*
Лихорадка > 38 °С	0,02*	0,02*
Тошнота/рвота	0,05*	>0,1
Перенесенный в анамнезе ИМ	0,07*	>0,1
ХСН	>0,1	0,11
↑ Л/ц	<0,001*	>0,1
↑ мочевины	0,01*	0,04*
↓ Na ⁺	0,01*	>0,1
↑ АЛТ	>0,1	0,05*
↓ прокальцитонин 0,25	<0,005*	>0,1

* — факторы, влияющие на риск перевода на НИВЛ ($p < 0,1$).

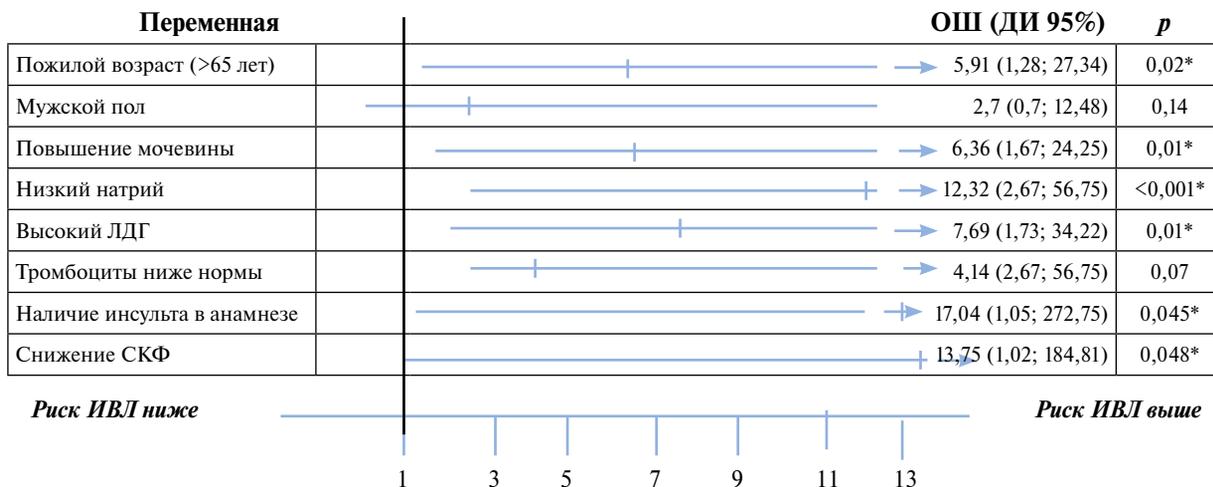
на ЭКГ в виде зубца Осборна, возможно, как проявление миокардита или нарушения ритма [13] и гипопротенемия, которая характерна для длительного течения болезни [14].

В исследовании L.R. Suardi et al. (2020) [9] в мультивариантном анализе (на основе логистической регрессии) статистически значимыми факторами риска перевода пациента с COVID-19 на ИВЛ/НИВЛ одновременно был показан высокий уровень ЛДГ > 250 Ед/л (ОШ = 15,2; $p = 0,012$), а также D-димера >1000 нг/мл (ОШ = 4,5; $p = 0,027$) и наличие лихорадки > 38 °С (ОШ = 21,2; $p = 0,001$). В нашем исследовании уровень ЛДГ как маркера перевода на ИВЛ был значительно менее эффективен на 14-й день (ОШ = 7,69) и еще меньше — на 28-й день (ОШ = 3,99), а при переводе на НИВЛ в период до 14 дней с начала госпитализации ОШ = 3,90. Возможно, повышение ЛДГ связано с повреждением печени и скелетной мускулатуры в результате как прямого воздействия вируса, так и лекарственного воздействия [9, 15, 16]. В работе Y. Allenbach et al. (2020) [17] представлена оценка прогностических факторов перевода госпитализированных пациентов на ИВЛ или их смерти в период до 14 дней с начала госпитализации. Было показано, что предикторами перевода на ИВЛ и смертельного исхода являлся пожилой возраст (ОШ = 2,61), однако другие параметры различались — снижение сатурации (ОШ = 4,04), повышение СРБ (ОШ = 1,63) и снижение лимфоцитов (ОШ = 0,36 на 1000/мм³).

Н. Чеботарева и др. (2021) [18] выявили следующие факторы перевода на ИВЛ/НИВЛ ($p < 0,001$): наличие артериальной гипертензии (ОШ = 3,77); поражение легких по данным КТ (ОШ = 6,52); повышенный уровень СРБ (ОШ = 1,1), D-димера (ОШ = 1,03); удлинение тромбоцитного времени (ОШ = 1,03). В работе П.И. Миронина и др. (2020) на основе использования статистических критериев для групп пациентов, переведенных и без перевода на ИВЛ, были выделены следующие факторы риска перевода: пожилой возраст, объем поражения легких, увеличение D-димера в динамике, отношение абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитам и др. [19].

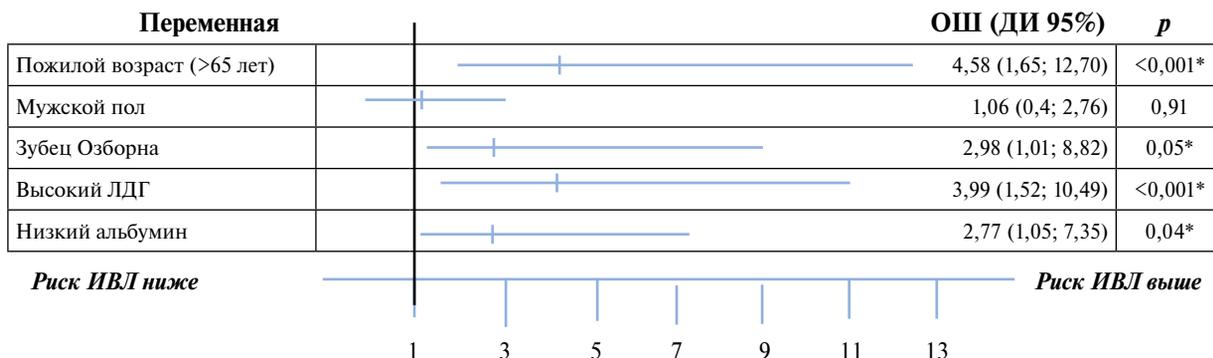
В то же время анализ факторов риска перевода больных на респираторную поддержку на дореанимационном этапе весьма ограничен и представлен некоторыми зарубежными литературными источниками, указывающими на то, что неинвазивная ИВЛ проводилась у пациентов с меньшей выраженностью дыхательной недостаточностью и исходы респираторной поддержки (прекращение НИВЛ / перевод на ИВЛ / смерть) происходили обычно в более раннем периоде, чем на ИВЛ [9, 20]. Возможно, поэтому наша модель перевода на НИВЛ до 28 дня от начала госпитализации не была достоверной. При мультивариантном анализе на 14-й день достоверными факторами риска оказались, как и при переводе на ИВЛ, пожилой возраст, повышение прокальцитонина и лейкоцитов как маркеров септического процесса и повреждение печени / скелетной мускулатуры в виде роста ЛДГ.

Таким образом, при проведении мультивариантного анализа факторами риска перевода на ИВЛ до 14-го дня с начала госпитализации, помимо пожилого возраста, явились острая почечная недостаточность, повреждение печени / мышечной ткани, электролитные нарушения и тромбоцитопения. Маркерами перевода на ИВЛ в более позднем периоде были гипопротенемия и изменения на ЭКГ в виде зубца Осборна. С другой стороны, маркерами перевода на НИВЛ до 14-го дня с начала госпитализации, помимо возраста, были признаки присоединения септического процесса и повреждение печени / скелетной



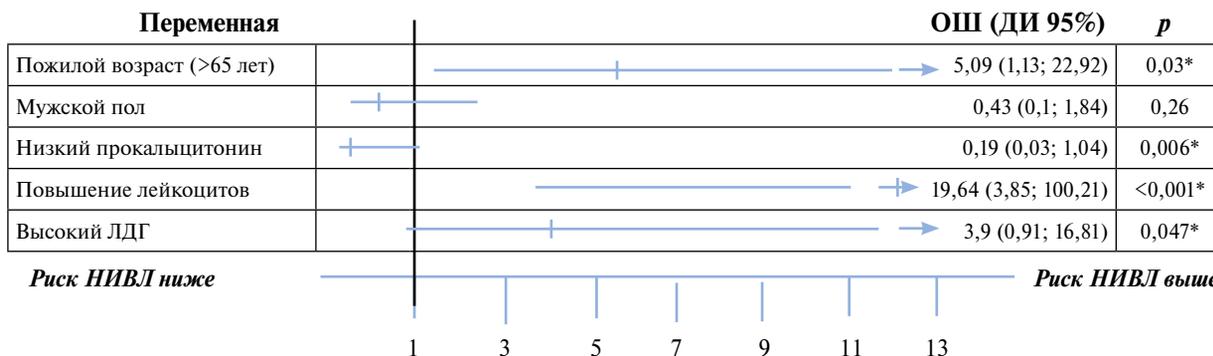
* — p < 0,05.

Рис. 2. Мультивариантный анализ факторов риска перевода на ИВЛ больных с COVID-19 в период до 14 дней с начала госпитализации (CI = 0,96)



* — p < 0,05.

Рис. 3. Мультивариантный анализ факторов риска перевода на ИВЛ больных с COVID-19 в период до 28 дней с начала госпитализации (CI = 0,86)



* — p < 0,05.

Рис. 4. Мультивариантный анализ факторов риска перевода на НИВЛ больных с COVID-19 в период до 14 дней с начала госпитализации (ДИ 0,90)

мускулатуры в виде высокого уровня ЛДГ. Впервые было показано, что факторами риска необходимости проведения вентиляции были снижение уровня натрия в сыворотке крови и гипоальбуминемия.

В целом полученные нами данные позволяют точнее выделить целевую группу пациентов с COVID-19 «терапевтического» профиля, требующих более раннего начала агрессивной оксигенотерапии еще на дореанимационном этапе. В данном отношении мы развиваем концепцию

С.Н. Авдеева и соавт. [21] о целесообразности кислородотерапии и респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. Данная тактика согласно данным M. Vitacca et al. [22] снижает необходимость перевода больных в ОРИТ, интубации трахеи и ИВЛ и улучшает прогноз пациента.

При сравнении наших и результатов ранее проведенных исследований имеются значительные расхождения, что, вероятно, связано с различиями в разных иссле-

дованиях штаммов вируса, критериев госпитализации, особенностями лечения в разных странах и даже городах. Проведение более масштабных исследований с большим количеством больных и, соответственно, большей точностью позволит выработать критерии перевода пациентов на ИВЛ/НИВЛ, стратифицировать риск каждого больного и планировать реанимационные мощности для оказания интенсивной терапии.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего дизайн исследования одноцентровый, ретроспективный и нерандомизированный. Уни- и мультивариантный анализ проводился в отношении клинических и лабораторных данных при поступлении в стационар, и, возможно, факторы риска перевода на ИВЛ/НИВЛ были бы другими, если бы лабораторные обследования были проведены в течение госпитализации или были использованы максимальные значения лабораторных исследований за период госпитализации. Стандарты диагностики и лечения COVID-19 постоянно менялись в течение 2020–2021 гг., появляются новые штаммы вируса, имеющие другую клиническую картину, и неизвестно, возможно ли аппроксимировать данные, полученные в мае–июле 2020 г., на течение инфекции в целом.

Заключение

С использованием уни- и мультивариантного анализа нами был проведен анализ рисков перевода пациентов на ИВЛ ($n = 22$) / НИВЛ ($n = 28$) на 14-й и 28-й день с начала госпитализации. Было показано влияние следующих факторов на риск перевода на ИВЛ:

- в период до 14 дней от начала госпитализации — возраст пациента > 65 лет, инсульт в анамнезе, высокий уровень мочевины, снижение натрия и ЛДГ в сыворотке крови, снижение СКФ и тромбоцитов;
- в период до 28 дней — возраст > 65 лет, зубец Осборна на ЭКГ, снижение альбумина.

Повышающими риск перевода пациентов с COVID-19 на НИВЛ в период до 14 дней от начала госпитализа-

ции стали пожилой возраст пациента, высокий уровень лейкоцитов, ЛДГ, а фактором, снижающим риск перевода на НИВЛ, — уровень прокальцитонина в крови < 0,25 нг/мл.

Результаты исследования частично соответствуют анализу факторов риска неблагоприятных событий в предыдущих исследованиях. Полученные данные позволяют стратифицировать риски перевода пациентов на механическую вентиляцию легких, что имеет значение при планировании использования ресурсов отделений интенсивной терапии, а также сохранить жизнь и предотвратить осложнение у каждого отдельного пациента с COVID-19.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (№ 22-18-20123).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. И.А. Лакман — дизайн и контроль проведения исследования, написание статьи; Т.И. Мусин — набор материала; А.Р. Галиуллина — статистическая обработка материала; А.В. Тюрин — ресурсы, техническое обеспечение; З.А. Багманова — контроль качества данных; Р.М. Гумеров — набор материала; П.И. Миرون — дискуссия, написание статьи; И.И. Лутфраханов — дискуссия, написание статьи; П.А. Давтян — набор материала; Ш.З. Загидуллин — контроль проведения исследования, техническое обеспечение, корректировка статьи; С.В. Новиков — контроль проведения исследования, техническое обеспечение, корректировка статьи; В.Н. Павлов — контроль проведения исследования, техническое обеспечение, корректировка статьи; Ю.О. Уразбахтина — дискуссия, написание статьи; Б. Цай — дискуссия, написание статьи; Н.Ш. Загидуллин — руководство проведением исследования, написание статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N., et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13362. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13362>
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
3. Rosenbaum L. The Untold Toll — The Pandemic's Effects on Patients without COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2368–2371. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMms2009984>
4. Chowdhury MEH, Rahman T, Khandakar A, et al. An Early Warning Tool for Predicting Mortality Risk of COVID-19 Patients Using Machine Learning. *Cognit Comput.* 2021;1–16. doi: <https://doi.org/10.1007/s12559-020-09812-7>
5. Yadaw AS, Li Y-C, Bose S, et al. Clinical features of COVID-19 mortality: Development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health.* 2020;2(10):e516–e525. doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30217-X)
6. WHO Coronavirus disease (COVID-19) [Electronic recourse]. Available from: URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
7. Gómez CA, Sun C-K, Tsai I-T, et al. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95512-7>
8. Bushman D, Davidson A, Pathela P, et al. Risk Factors for Death Among Hospitalized Patients Aged 21–64 Years Diagnosed with COVID-19 — New York City, March 13 — April 9, 2020. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2021;1–16. doi: <https://doi.org/10.1007/s40615-021-01098-1>
9. Suardi LR, Pallotto C, Esperti S, et al. Risk factors for non-invasive/invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study within a multidisciplinary approach. *Int J Infect Dis.* 2020;100:258–263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.012>
10. Zagidullin NSh, Motloch LJ, Musin TI, et al. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and pre-

- dicator of mortality? *PLoS One*. 2021;16(10):e0257982. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257982>
11. Atlam M, Torkey H, El-Fishawy N, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Survival analysis using deep learning and Cox regression model. *Pattern Anal Appl*. 2021;24(3):993–1005. doi: <https://doi.org/10.1007/s10044-021-00958-0>
 12. Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB, et al. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982;247(18):2543–2546. PMID: 7069920
 13. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):665–694. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw235>
 14. Abdeen Y, Kaako A, Ahmad Amin Z, et al. The Prognostic Effect of Serum Albumin Level on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:9963274. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9963274>
 15. Gomi K, Ito T, Yamaguchi F, et al. Clinical features and mechanism of liver injury in patients with mild or moderate coronavirus disease 2019. *JGH Open*. 2021;5(8):888–895. doi: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12599>
 16. Giovanelli N, Lazzer S, Cauci S. Muscle damage and inflammatory status biomarkers after a 3-stage trail running race. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020;60(11):1486–1492. doi: <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10997-6>
 17. Allenbach Y, Saadoun D, Maalouf G, et al. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. Observational Study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240711. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240711>
 18. Chebotareva N, Berns S, Androsova T, et al. Risk factors for invasive and non-invasive ventilatory support and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;S0210-5691(21)00076-0. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.002>
 19. Миронов П.И., Лутфаррахманов И.И., Сырчин Е.Ю., и др. Предикторы гибели пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2020. — Т. 15. — № 6 (90). — С. 86–92. [Mironov PI, Lutfarakhmanov II, Syrchin EYu., et al. Predictors of death in patients with Covid-19 on artificial lung ventilation. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2020;15(6(90)):86–92. (In Russ.)]
 20. Szakmany T, Tuckwell W, Harte E, et al. Differences in Inflammatory Marker Kinetics between the First and Second Wave of COVID-19 Patients Admitted to the ICU: A Retrospective, Single-Center Study. *J Clin Med*. 2021;10(15):3290. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10153290>
 21. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М., и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе // *Пульмонология*. — 2020. — Т. 30. — № 2. — С. 151–163. [Avdeev SN, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, et al. Practical guidelines for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 in the pre-life support. *Russian Pulmonology*. 2020;30(2):151–163 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>
 22. Vitacca M, Nava S, Santus P, Harari S. Early consensus management for non-ICU acute respiratory failure SARS CoV-2 emergency in Italy: from ward to trenches. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000632. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00632-2020>

42

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лакман Ирина Александровна, к.т.н., доцент [*Irina A. Lakman*, PhD of Technical Sciences, Associate Professor]; адрес: 450015, Уфа, ул. К. Маркса, д. 12 [address: 12 K. Marx str., 450015, Ufa, Russia]; e-mail: Lackmania@mail.ru, SPIN-код: 4521-9097, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9876-9202>

Мусин Тимур Ильгамович, ассистент [*Timur I. Musin*, Assistant]; e-mail: tyrannyah@gmail.com, SPIN-код: 7066-0715, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-6626>

Галиуллина Алия Рамисовна, магистрант [*Aliya R. Galiullina*, Master's Student]; e-mail: algaliull244@yandex.ru, SPIN-код: 6865-7471, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4862-9476>

Багманова Зиля Адибовна, д.м.н., профессор [*Zilya A. Bagmanova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: zilya20641@yandex.ru, SPIN-код: 6427-4345, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-6702>

Гумеров Руслан Мансурович, ассистент [*Ruslan M. Gumerov*, Assistant]; e-mail: rmgumerov@gmail.com, SPIN-код: 3357-2603, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6110-0377>

Миронов Петр Иванович, д.м.н., профессор [*Petr I. Mironov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: mironovpi@mail.ru, SPIN-код: 5617-6616, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

Лутфаррахманов Илдар Ильдусович, д.м.н., профессор [*Ildar I. Lutfarakhmanov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru, SPIN-код: 8047-1348, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5829-5054>

Давтян Паруйр Артакович, ординатор [*Paruir A. Davtyan*, Resident]; e-mail: davtyanparuir@gmail.com, SPIN-код: 8816-1568, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5972-6418>

Загидуллин Шамиль Зарифович, д.м.н., профессор [*Shamil Z. Zagidullin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: zshamil@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7249-3364>

Тюрин Антон Викторович, к.м.н., доцент [*Anton V. Tyurin*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: anton.bgmu@gmail.com, SPIN-код: 5046-3704, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Новиков Сергей Владимирович, к.э.н., профессор [*Sergey V. Novikov*, PhD in Economics, Professor]; e-mail: sn917774405@gmail.com, SPIN-код: 7288-4074, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-8620>

Павлов Валентин Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Valentin N. Pavlov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: pavlov@bashgmu.ru, SPIN-код: 2799-6268, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Уразбахтина Юлия Олеговна, к.т.н., доцент [*Uilya O. Urazbakhtina*, PhD of Technical Sciences, Associate Professor]; e-mail: urjuol@mail.ru, SPIN-код: 2189-3619, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7715-302X>

Цай Бенджи, профессор, магистр [*Benzhi Cai*, Professor, MSc]; e-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6342-4930>

Загидуллин Науфаль Шамилевич, д.м.н., профессор [*Naufal Sh. Zagidullin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: znaufal@mail.ru, SPIN-код: 5910-1156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>