

COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?

Intensive Care Med

<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>

(перевёл Горячев А.С.)

Пневмония COVID - 19: различные респираторные методы лечения для разных фенотипов

Группа «Кампания по выживанию при сепсисе» недавно рекомендовала, чтобы «механически вентилируемые пациенты с COVID-19 лечились аналогично другим пациентам с острой дыхательной недостаточностью в отделении интенсивной терапии [1]». Тем не менее, пневмония COVID-19 [2], несмотря на то, что в большинстве случаев она подпадает под берлинское определение ARDS [3], является специфическим заболеванием, отличительными признаками которого являются тяжелая гипоксемия, часто связанная с почти нормальным состоянием дыхательной системы (более 50 % из 150 пациентов, изученных авторами и несколькими коллегами в Северной Италии). Эта нетипичная комбинация почти никогда не встречается при тяжелом ОРДС. Эти пациенты с выраженной гипоксемией, несмотря на то, что этиология заболевания одна (SARS-CoV-2), могут представлять собой два варианта, значительно различающиеся между собой: в первом случае присутствует нормальное дыхание («тихая» гипоксемия) во втором выраженные нарушения ритма, частоты и глубины дыхания; в первом случае есть эффект на ингаляцию оксида азота, во втором нет; в первом случае выраженная гипокапния, во втором норма/гиперкапния; в первом случае нет эффекта от выкладывания на живот, во втором есть. Следовательно, эта болезнь весьма неоднородна по своим проявлениям. Основываясь на подробном наблюдении за несколькими случаями и обсуждениях с коллегами, лечащими этих пациентов, мы выдвигаем гипотезу, что различные варианты COVID-19, наблюдаемые в клинике, зависят от взаимодействия между тремя факторами: (1) серьезность инфекции, реакция организма, физиологический резерв и сопутствующие заболевания; (2) респираторный ответ пациента на гипоксемию; (3) время, прошедшее между началом заболевания и поступлением в больницу. Взаимодействие между этими факторами приводит к развитию спектра заболеваний, связанных со временем, в рамках **двух** основных «фенотипов»: тип «L», характеризующийся низким elastance* (т.е. высоким compliance*), низким отношением вентиляции к перфузии, низким весом легких и низким рекрутабельностью; и тип «H», характеризующийся высоким elastance* (т.е. низким compliance*), высоким шунтом справа налево, большим весом легких и высокой рекрутабельностью.

*[примечание переводчика (Горячев А.С.) $elastance = P/V$; $compliance = V/P$; $compliance = 1/elastance$; в терминах респираторной медицины и физиологии легких «комплаинс» – это податливость, а elastance – это жесткость упругость, “stiff lung” = high elastance = low compliance «жесткие», «тугие» легкие]

COVID - 19 пневмония, тип L

В начале заболевания, пневмония COVID-19 имеет следующие характеристики:

- Низкая упругость (высокая податливость). (низкий *elastance*, высокий *compliance*). Почти нормальный комплайнс указывает на то, что количество газа в легких почти нормальное [4].

- Низкое соотношение вентиляции и перфузии (V_A/Q). Поскольку объем вентиляции почти нормальный, гипоксемия может быть лучше всего объяснена утратой регуляции перфузии и выключением механизма гипоксической вазоконстрикции**. Соответственно, на этой стадии давление в легочной артерии должно быть почти нормальным.

- Низкая масса легких. При компьютерной томографии присутствуют только феномен «матового стекла», в основном зоны повышенной плотности расположен субплеврально и вдоль междолевых перегородок в легких. Следовательно, масса легких только умеренно увеличена.

- Низкая рекрутабельность. Количество неаэрированной ткани очень мало; следовательно, рекрутабельность низкая [5].

**[рефлекс рефлекс Савицкого—Трегубова (Эйлера—Лильестранда): суживаются легочные артериолы плохо вентилируемых альвеол].

Чтобы осмыслить эти явления, мы выдвигаем гипотезу о следующей последовательности событий: вирусная инфекция приводит к небольшому локальному субплевральному интерстициальному отеку (очаговые повреждения), преимущественно на границах между легочными структурами с различными упругими свойствами, где легких подвергается наибольшему механическому воздействию [6]. Вазоплегия является причиной тяжелой гипоксемии.

Нормальным ответом на гипоксемию является увеличение минутной вентиляции, прежде всего за счет увеличения дыхательного объема [7] (до 15–20 мл/кг), что связано с увеличением отрицательного внутригрудного давления на вдохе.

Неизвестные нам факторы, помимо гипоксемии, заметно стимулируют респираторный драйв у этих пациентов (увеличивается дыхательная активность). Однако, почти нормальный комплайнс объясняет, почему у ряда пациентов не возникает одышки, когда пациент вдыхает объем, который отвечает увеличенному респираторному драйву. Это увеличение минутной вентиляции приводит к снижению P_aCO_2 . (Для типа «L» характерна гипокапния)

Прогрессирование заболевания: может приводить к переходу от фенотипа «L» к «H». Пациенты типа L могут оставаться в стабильном состоянии в течение определенного периода, а затем улучшаться или ухудшаться. Возможная ключевая особенность, которая определяет развитие заболевания, кроме тяжести самого заболевания, – это величина отрицательного внутригрудного давления, связанного с увеличением дыхательного объема при спонтанном дыхании.

Действительно, сочетание отрицательного внутригрудного давления на вдохе и повышенной проницаемости легких вследствие воспаления приводит к интерстициальному отеку легких. Это явление, первоначально описанное Barach в [8] и Mascheroni в [9] как в экспериментальной обстановке, недавно было признано

основной причиной повреждения легких у пациентов (P-SILI^{***}) [10]. Со временем нарастание отека увеличивает вес легких, необходимость увеличивать усилие и давление вдоха и формирование ателектазирования в нижних отделах. Когда отек легких достигает определенной величины, объем газа в легких уменьшается, а дыхательные объемы, создаваемые для данного давления (и усилия пациента) на вдохе, уменьшаются [11]. На этой стадии развивается одышка, которая, в свою очередь, приводит к ухудшению P-SILI^{***}. Переход от типа L к типу H может быть обусловлен развитием пневмонии COVID-19, с одной стороны, и травмой, вызванной вентиляцией с высоким напряжением, с другой.

^{***}[P-SILI – patient-self-induced lung injury – в условиях гипоксии и повышенного респираторного драйва пациент, интенсивно вдыхая повреждает свои легкие]

Пневмония COVID - 19, тип H

Пациент типа H:

- Высокая жесткость легких. (высокий elastance, низкий compliance) Уменьшение объема газа из-за увеличения отека объясняет увеличение жесткость легких (снижения комплайнса).
- Высокий шунт справа налево. (венозная кровь не оксигенируется) Это происходит что часть крови, проходящая через легкие, перфузирует неаэрированную ткань, которая формируется в нижних отделах легких из-за нарастания отека и сдавления вышерасположенными отделами.
- Большая масса легких. Количественный анализ при компьютерной томографии показывает значительное увеличение массы (и плотности) легких (> 1,5 кг) как при картине тяжелого ОРДС [12].
- Высокая рекрутабельность легких. Повышенное количество неаэрированной ткани, как и при тяжелом ОРДС, связано с повышенной рекрутабельностью [5]. Наблюдаются признаки отека легких.

Тип «H», составил 20–30% пациентов в нашей серии, он полностью соответствует строгим критериям ARDS: гипоксемия, двусторонние инфильтраты, снижение комплайнса дыхательной системы, увеличение массы легких и возможность рекрутмента. На рисунке 1 показана эволюция болезни, которую мы описали. На «а» представлено КТ при самостоятельном дыхании пациента типа «L» при поступлении, а на «b» - его переход в тип «H» после 7 дней неинвазивной вентиляции. Как показано, подобная выраженность гипоксемии соответствовала различным закономерностям при визуализации легких.

Респираторное терапия

Учитывая нашу концептуальную модель, следует, что респираторное лечение, предлагаемое пациентам типа «L» и типа «H», должно быть различным. Предлагаемое лечение согласуется с тем, что наблюдается у COVID-19, несмотря на то, что огромное число пациентов, охваченных этой пандемией, может ограничить его широкое применение. (Очевидно нехватка аппаратов ИВЛ)

1. Первым шагом для устранения гипоксемии является повышение уровня FiO_2 , на что пациент типа L хорошо реагирует, особенно если он еще нет одышки.

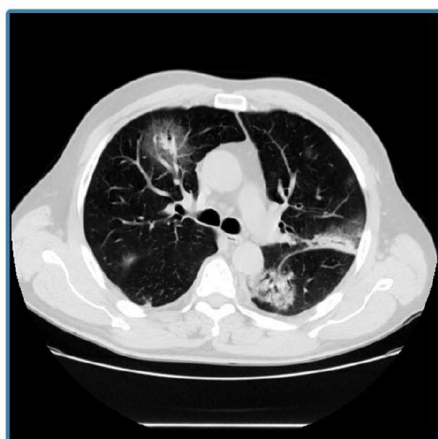
2. У пациентов с типом L с одышкой доступны несколько неинвазивных вариантов: носовая канюля с высоким потоком (HFNC), постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP) или неинвазивная вентиляция (NIV). На этом этапе измерение (или оценка) колебаний давления в пищеводе на вдохе имеет решающее значение [13]. При отсутствии манометрии пищевода следует оценивать суррогатные показатели работы дыхания, такие как колебания центрального венозного давления [14] или клиническое обнаружение чрезмерного инспираторного усилия. У интубированных пациентов следует также определять $P_{0,1}$ и $P_{occlusion}$ (Окклюзионное давление эти мониторинговые опции есть на многих аппаратах ИВЛ). Высокий РЕЕР у некоторых пациентов может уменьшить перепады плеврального давления и разорвать порочный круг, который усугубляет повреждение легких. Тем не менее, высокий РЕЕР у пациентов с нормальным комплайансом может иметь пагубные последствия для гемодинамики. В любом случае неинвазивные варианты сомнительны, так как они могут быть связаны с высокой частотой неэффективного лечения и задержкой интубации при заболевании, которое обычно длится несколько недель.

3. Величина колебаний давления в плевральной полости может определять переход от типа «L» к фенотипу типа «H». Обычно колебания давления в получаемые с пищеводного датчика с 5 до 10 см H_2O хорошо переносятся. При увеличении колебаний до уровня более 15 см H_2O , риск повреждения легких возрастает, и поэтому интубацию следует проводить как можно скорее.

4. После интубации и глубокой седации пациенты типа «L», если они гиперкапничные, могут вентилироваться с объемами, превышающими 6 мл/кг (до 8–9 мл/кг), так как высокий комплайнс позволит переносить такую ИВЛ без риска VILI. Позиционирование на животе следует использовать только в качестве спасательного маневра, поскольку состояние легких «слишком хороши» для получения положительного эффекта от положения на животе. РЕЕР следует снизить до 8–10 см H_2O , учитывая, что рекрутабельность низкая и риск гемодинамической недостаточности возрастает на более высоких уровнях РЕЕР. Ранняя интубация может предотвратить переход к фенотипу «H».

5. Пациентов типа «H» следует лечить как тяжелый ОРДС, включая более высокий РЕЕР, если позволяет гемодинамика, положением лежа на животе и экстракорпоральной поддержкой.

В заключение, пациенты типа «L» и типа «Н» лучше всего идентифицируются при компьютерной томографии и течение болезни реализуется за счет различных патофизиологических механизмов. Если КТ отсутствует, в качестве суррогатов можно использовать признаки, которые присутствуют в определении типа «L» и типа «Н»: комплайнс дыхательной системы и рекрутабельность. Понимание правильной патофизиологии имеет решающее значение для надлежащего лечения.



A

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
95 mmHg

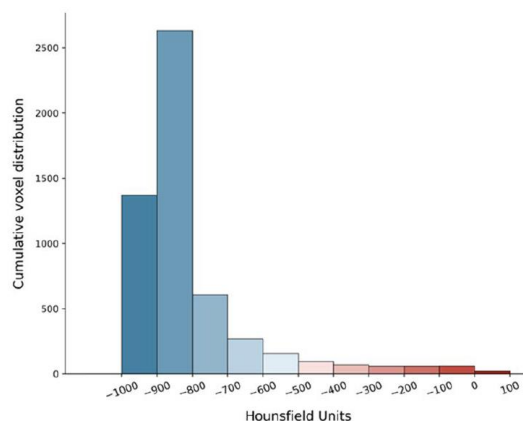


Рис. 1 «а» компьютерная томография, полученная во время самостоятельного дыхания. Совокупное распределение на диаграмме КТ смещено влево (хорошо вентилируемые участки), составляя от 0 до 100 единиц НУ, а неаэрированная ткань практически равна 0. Общий вес легочной ткани составил 1108 г, 7,8% который не был аэрирован, а объем газа составлял 4228 мл. Пациент, получающий кислород через маску, дышал с кислородной фракцией 0,8.



B

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
84 mmHg

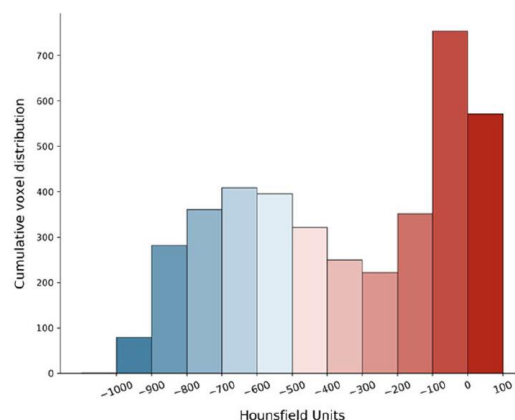


Рис. 1 «б» КТ, полученная во время искусственной вентиляции легких при давлении в конце выдоха при 5 см H₂O РЕЕР. Совокупное распределение на диаграмме компьютерной томографии смещено вправо (неаэрированные участки), в то время как левые участки диаграммы значительно уменьшены. Общий вес легочной ткани составил 2744 г, 54% которого не аэрировалось, а объем газа составлял 1360 мл. Пациент вентилировался в управляемом по объему режиме, 7,8 мл / кг дыхательного объема, частота дыхания 20 вдохов в минуту, фракция вдыхаемого кислорода 0,7

Author details

1 Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Medical University of Göttingen, Robert-Koch Straße 40, 37075 Göttingen, Germany.

2 Department of Anesthesia and Intensive Care, San Paolo Hospital, University of Milan, Milan, Italy.

3 Department of Anesthesia and Critical Care, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy.

4 Department of Oncology, University of Turin, Turin, Italy.

5 Department of Anesthesia, Intensive Care and Emergency - 'Città della Salute e della Scienza' Hospital, Turin, Italy.

6 Department of Adult Critical Care, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Health Centre for Human and Applied Physiological Sciences, London, UK.

Acknowledgements

Open Access funding provided by Projekt DEAL. Compliance with ethical standards
Conflicts of interest The authors have no conflict of interest to disclose.

Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 24 March 2020 Accepted: 31 March 2020

References

1. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus I,

Research T (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733

3. Force ARDSNET, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 307:2526–2533

4. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M (1987) Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *The American review of respiratory disease. Am Rev Respir Dis* 136:730–736

5. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775–1786

6. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, Bugedo G, Gattinoni L (2014) Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 189:149–158

7. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D (2020) Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 201:20–32

8. Al B, Martin J, Eckman M (1938) Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 12:754–795

9. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D (1988) Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 15:8–14

10. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A (2017) Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195:438–442

11. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L (1994) Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:8–13

12. Maiolo G, Collino F, Vasques F, Rapetti F, Tonetti T, Romitti F, Cressoni M, Chiumello D, Moerer O, Herrmann P, Friede T, Quintel M, Gattinoni L (2018) Reclassifying acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197:1586–1595

13. Gattinoni L, Giosa L, Bonifazi M, Pasticci I, Busana M, Macri M, Romitti F, Vassalli F, Quintel M (2019) Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med* 13:737–746

14. Walling PT, Savege TM (1976) A comparison of oesophageal and central venous pressures in the measurement of transpulmonary pressure change. *Br J Anaesth* 48:475–479