

## Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19

О. В. Военнов<sup>1,2\*</sup>, А. В. Турентинов<sup>3</sup>, К. В. Мокров<sup>3</sup>, П. С. Зубеев<sup>1,3</sup>, С. А. Абрамов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет,  
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

<sup>2</sup> Университетская клиника, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России,  
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

<sup>3</sup> Городская больница №33,  
Россия, 603004, г. Нижний Новгород, пр. Ленина, д. 54

## Clinical Phenotypes of Hypoxia in Patients with COVID-19

Oleg V. Voennov<sup>1,2\*</sup>, Alexey V. Turentinov<sup>3</sup>, Konstantin V. Mokrov<sup>3</sup>,  
Pavel S. Zubeev<sup>1,3</sup>, Sergey A. Abramov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University,  
10/1 Minina square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> University hospital of the Privolzhsky Research Medical University,  
10/1 Minina square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

<sup>3</sup> City clinical hospital №33,  
54 Lenin Ave., 603004 Nizhny Novgorod, Russia

**Для цитирования:** О.В.Военнов, А.В.Турентинов, К.В.Мокров, П.С.Зубеев, С.А.Абрамов. Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-16-26> [На русск. и англ.]

**For citation:** Oleg V. Voennov, Alexey V. Turentinov, Konstantin V. Mokrov, Pavel S. Zubeev, Sergey A. Abramov. Clinical Phenotypes of Hypoxia in Critically Ill Patients with COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-16-26> [In Russ. and Engl.]

### Резюме

**Цель исследования** — изучить клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19 в зависимости от выраженности острой дыхательной недостаточности.

**Материалы и методы.** Обследовали 60 пациентов с тяжелым течением COVID-19 и клиникой острой дыхательной недостаточности (ОДН), госпитализированных в инфекционные стационары Нижнего Новгорода.

В исследование включили пациентов, у которых выявляли снижение транскутанной сатурации менее 93% при спонтанном дыхании, и требовавших, согласно Временным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с COVID-19, коррекции дыхательных нарушений. Всех пациентов по характеру дыхательных нарушений разделили на 2 группы по 30 человек в каждой: 1-я группа — пациенты без жалоб на затруднение дыхания и частотой дыхания до 25 в минуту; 2-я группа — пациенты, с жалобами на затруднение дыхания и частотой дыхания более 25 в минуту.

Помимо значений транскутанной сатурации, оценивали жалобы на нарушения дыхания, частоту дыханий (ЧД), наличие, либо отсутствие форсированного дыхания (ФД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), параметры кислотно-основного (КОС) и газового состава артериальной и смешанной венозной крови, наличие, либо отсутствие симптома «белого пятна», концентрацию лактата крови. Тяжесть повреждения легких определяли по данным компьютерной томографии, тяжесть состояния оценивали по шкале NEWS. Также учитывали выбранные методы лечения дыхательных нарушений, необходимые для коррекции ОДН, и результаты госпитализации.

**Результаты.** В 1-й группе средний возраст составил 66 (56; 67) лет, а тяжесть состояния — 8 (7; 10) баллов. У больных 1-й группы отмечали незначительную тахикардию и тахипноэ, гиперлактатемии и положительного симптома белого пятна не было. SpO<sub>2</sub> составляло в среднем 86 (83; 89)%. Значения pH и pCO<sub>2</sub> в венозной крови находились в референсных интервалах, BE — в среднем — 6 (4; 9) ммоль/л, pO<sub>2</sub> — 42 (41; 44) мм рт. ст., SO<sub>2</sub> — 67 (65; 70)%. В артериальной крови pO<sub>2</sub> составляло в среднем — 73 (69; 75) мм рт. ст., SO<sub>2</sub> — 86 (83; 90)%, O<sub>2</sub> — 37 (35; 39) мм рт. ст. Проведение оксигенотерапии потоком 5–15 л•мин<sup>-1</sup> в пром-позиции позволяло добиться коррекции ОДН. Все пациенты этой группы были выписаны из стационаров.

Во 2-й группе средний возраст составил 76 (70; 79) лет, а тяжесть состояния — 14 (12; 18) баллов. Ажитацию отметили у 15 пациентов, положительный симптом белого пятна — у 13, повышение содержания лактата — у 18 пациентов. ЧД в среднем составила 34 (30; 37) в минуту, ЧСС — 110 (103; 121)

### Адрес для корреспонденции:

\*Олег Вячеславович Военнов  
E-mail: ovoennov@yandex.ru

### Correspondence to:

\*Oleg V. Voennov  
E-mail: ovoennov@yandex.ru

в минуту, SpO<sub>2</sub> — 76 (69; 83)%. В венозной крови pH в среднем составлял 7,21 (7,18; 7,27), pCO<sub>2</sub> — 69 (61; 77) мм рт. ст., BE — 5 (-7; 2) ммоль/л, pO<sub>2</sub> — 25 (22; 28) мм рт. ст., SO<sub>2</sub> — 47 (43; 55)%. В артериальной крови pO<sub>2</sub> было в среднем 57 (50; 65) мм рт. ст., SO<sub>2</sub> — 74 (69; 80)%, pCO<sub>2</sub> — 67 (58; 74) мм рт. ст. У пациентов 2-й группы стандартная оксигенотерапия в prone-позиции не обеспечила коррекции ОДН, и потребовалась высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная CPAP-терапия (continuous positive airway pressure) с использованием 50–90% фракции кислорода или неинвазивная вентиляция легких в режиме CPAP+PS (continuous positive airway pressure + pressure support). В 14 случаях потребовался перевод на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ). В этой группе было 10 летальных исходов (33%).

**Заключение.** У пациентов с COVID-19 целесообразно выделение двух клинических фенотипов гипоксии. Первый вариант характеризуется снижением SpO<sub>2</sub> от 80 до 93%, отсутствием тахипноэ и свидетельствует об умеренной артериальной гипоксемии без развития гипоксии тканей и ацидоза. Она характерна для пациентов более молодого возраста, ассоциирована с меньшей степенью повреждения легких и тяжестью состояния, чем у пациентов с выраженной ОДН. Гипоксемия корригируется prone-позицией и кислородотерапией и не требует перевода на ИВЛ. Второй вариант гипоксии характеризуется развитием значительной артериальной гипоксемии и гиперкапнии с развитием гипоксии тканей и ацидоза. Для ее коррекции требуется применение неинвазивной или инвазивной ИВЛ.

**Ключевые слова:** гипоксемия, гиперкапния; ацидоз; гипоксия тканей

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Summary

**The aim of the study** was to examine the clinical phenotypes of hypoxia in patients with COVID-19 in relation to the severity of acute respiratory failure (ARF).

**Material and methods.** Sixty patients with severe COVID-19 and manifestations of acute respiratory failure admitted to the infectious disease hospitals of Nizhny Novgorod were enrolled in the study.

The study included patients with transcutaneous saturation (SpO<sub>2</sub>) below 93% on spontaneous breathing, who required correction of respiratory alterations according to the Interim Clinical Guidelines for the Treatment of Patients with COVID-19. All patients were divided into 2 groups of 30 patients each according to the nature of respiratory impairment. Group 1 included patients without breathing difficulties who had respiratory rate up to 25 per minute. Group 2 patients had breathing difficulties and respiratory rate over 25 per minute.

In addition to SpO<sub>2</sub>, severity of respiratory difficulties, respiratory rate (RR), forced breathing (FB), heart rate (HR), acid-base balance (ABB) and arterial and venous blood gases, capillary refill time, blood lactate level were assessed. The severity of lung involvement was determined using chest computed tomography, and severity of disease was assessed using the NEWS score. Respiratory treatment required for ARF correction and the outcome of hospitalization were also considered.

**Results.** In group 1, the mean age was 66 (56; 67) years and the disease severity was 8 (7; 10) points. Group 1 patients had minor tachycardia and tachypnoea, there were no lactate elevation or prolonged capillary refill time. Mean SpO<sub>2</sub> was as low as 86 (83; 89)%. Venous blood pH and pCO<sub>2</sub> values were within normal reference intervals, mean BE was 6 (4; 9) mmol/l, pO<sub>2</sub> was 42 (41; 44) mm Hg, and SO<sub>2</sub> was 67 (65; 70)%. Mean arterial blood pO<sub>2</sub> was 73 (69; 75) mm Hg, SO<sub>2</sub> was 86 (83; 90)%, and O<sub>2</sub> was 37 (35; 39) mm Hg. Oxygen therapy with the flow rate of 5–15 l/min in prone position helped correct ARF. All patients of this group were discharged from hospital.

In group 2, the mean age was 76 (70; 79) years and the disease severity was 14 (12; 18) points. Anxiety was observed in 15 patients, prolonged capillary refill time was seen in 13 patients, and increased lactate level in 18 patients. Mean RR was 34 (30; 37) per minute, HR was 110 (103; 121) per minute, and SpO<sub>2</sub> was 76 (69; 83)%. Mean venous blood pH was 7.21 (7.18; 7.27), pCO<sub>2</sub> was 69 (61; 77) mm Hg, BE was -5 (-7; 2) mmol/l, pO<sub>2</sub> was 25 (22; 28) mm Hg, SO<sub>2</sub> was 47 (43; 55)%. Mean arterial blood pO<sub>2</sub> was 57 (50; 65) mm Hg, SO<sub>2</sub> was 74 (69; 80)%, and pCO<sub>2</sub> was 67 (58; 74) mm Hg. In the group 2 patients, the standard oxygen therapy in prone position failed to correct ARF, and high flow oxygen therapy, noninvasive CPAP with FiO<sub>2</sub> of 50–90% or noninvasive CPAP+PS were administered. Fourteen patients were started on invasive lung ventilation. There were 10 fatal outcomes (33%) in this group.

**Conclusion.** Two clinical phenotypes of hypoxia in patients with COVID-19 can be distinguished. The first pattern is characterized by reduced SpO<sub>2</sub> (80–93%), no tachypnoea (RR >25 per minute) and moderate arterial hypoxemia without tissue hypoxia and acidosis («silent hypoxia»). It is typical for younger patients and associates with less lung damage and disease severity than in patients with severe ARF. Hypoxemia can be corrected by prone position and oxygen therapy and does not require switching to mechanical ventilation. The second pattern of hypoxia is characterized by significant arterial hypoxemia and hypercapnia with tissue hypoxia and acidosis. Its correction requires the use of noninvasive or invasive mechanical ventilation.

**Keywords:** hypoxemia, hypercapnia; acidosis; tissue hypoxia

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-16-26

## Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, охватившая весь мир, стала настоящим испытанием для систем здравоохранения всех стран, вызвав колоссальную нагрузку на госпитали и отделения интенсивной терапии [1, 2].

Одним из синдромов при тяжелом течении COVID-19 является острая дыхательная недостаточность (ОДН), по поводу которой чаще всего происходит госпитализация в стационар и отделения интенсивной терапии [2, 3].

Повреждения дыхательной системы при инфицировании вирусом SARS-CoV2 описывается, как альвеолярное и интерстициальное экссудативное воспаление с преобладанием инфильтрации макрофагами и моноцитами, а также как очаговая десквамация эпителия дыхательных путей, кровоизлияние в легочную ткань и пролиферация пневмоцитов 2-го типа [4, 5].

Подобные морфологические изменения в легких приводят к нарушению их газообменной функции и развитию гипоксемии, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [6].

У многих пациентов с тяжелым течением COVID-19 развиваются дыхательные нарушения с возможным формированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [5].

Вместе с тем, значительная часть пациентов с острой дыхательной недостаточностью имеет клинические симптомы дыхательных нарушений легкой или умеренной степени, но показатели транскутанной сатурации (SpO<sub>2</sub>) при этом снижаются необычно значительно [7, 8].

Такой диссонанс между клинической картиной ОДН и снижением показателя SpO<sub>2</sub>, определяемого с помощью пульсовой оксиметрии, получил определение «тихой» гипоксии («silent» hypoxia) [9–11].

Врачи реаниматологи привыкли, что у пациентов с пневмонией значительная десатурация сопровождается жалобами на затрудненное дыхание и клиническими проявлениями в виде тахипноэ, форсированного дыхания, нарушениями сознания [12, 13].

При COVID-19, даже в случаях существенной десатурации, определяемой транскутанно, эти симптомы встречаются не всегда [14].

Изучение особенностей ОДН и ОРДС при COVID-19 позволили выделить 2 типа развития дыхательных нарушений у этой категории пациентов в зависимости от степени эластичности легких [15].

О природе этого непривычного для клиницистов состояния идет дискуссия [16, 17].

Тканевая десатурация может быть вызвана артериальной гипоксемией, нарушениями

## Introduction

The novel coronavirus infection COVID-19, which has swept the world, is a real challenge for the healthcare systems of all countries, causing an enormous burden on hospitals and intensive care units [1, 2].

One of the syndromes seen in severe COVID-19 is acute respiratory failure (ARF), which most commonly results in hospitalization to medical and intensive care units [2, 3].

Respiratory damage in SARS-CoV2 infection is characterized by alveolar and interstitial exudative inflammation with predominant macrophage and monocyte infiltration, as well as focal airway epithelial desquamation, pulmonary hemorrhage, and type 2 pneumocyte proliferation [4, 5].

These histological changes in the lungs result in impaired gas exchange and hypoxemia, which associates with a poor prognosis [6].

Many patients with severe COVID-19 have respiratory disorders with possible development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [5].

At the same time, a significant part of patients with acute respiratory failure present with mild or moderate respiratory impairment with unusually severe decrease in transcutaneous oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) [7, 8].

Such discrepancy between the clinical presentations of ARF and SpO<sub>2</sub> reduction measured by pulse oximetry has been defined as «silent» or «happy» hypoxia [9–11].

As intensive care physicians know, in patients with pneumonia a significant desaturation occurs which presents with labored breathing and clinical signs such as tachypnea, forced breathing, and impaired consciousness [12, 13].

In COVID-19, even in significant desaturation confirmed by transcutaneous pulse oximetry, these signs and symptoms do not always occur [14].

The study of ARF and ARDS in COVID-19 allowed to distinguish 2 types of respiratory impairment in this category of patients, depending on lung compliance [15].

The nature of this unusual condition for clinicians is under discussion [16, 17].

Tissue desaturation can be caused by arterial hypoxemia, microcirculatory disorders, RBC and hemoglobin damage [18].

Another viewpoint suggests that this phenomenon is also associated with peripheral vascular microthrombosis [19].

Meanwhile, microcirculatory disorders, arterial hypoxemia and hypercapnia, as well as RBC and hemoglobin damage undoubtedly result in tissue hypoxia and acidosis development [20].

Understanding the nature of «silent hypoxia» and its differences from severe ARF is essential for choosing the proper treatment in patients with



микроциркуляции, повреждением эритроцитов и гемоглобина [18].

Этот феномен, с другой точки зрения, связан также с сосудистым периферическим микротромбозом [19].

Вместе с тем, итогом микроциркуляторных нарушений, артериальной гипоксемии и гиперкапнии, а также повреждения эритроцитов и гемоглобина, безусловно, является развитие гипоксия ткани и ацидоза [20].

Важно понимать отличие понятия «гипоксия» от ОДН, что необходимо для выбора правильных методов лечения у пациентов с COVID-19 и симптомами ОДН — начиная с перевода в прона-позицию и оксигенотерапией, СРАР и инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [15, 21–23].

Кроме того, возникают сомнения в целесообразности использования показателя тканевой сатурации как абсолютного критерия в решении вопроса о начале инвазивной вентиляции легких [5, 24].

Понимание данного вопроса нашло отражение в эволюции подходов к интубации трахеи у пациентов с COVID-19 и ОДН в мировой и отечественной практике [25–27].

В связи с указанным, интерес к изучению взаимосвязи выраженности гипоксемии и гипоксии с различной степенью клинических проявлений симптомов ОДН у пациентов с COVID-19 не является праздным, а имеет большое практическое значение, поскольку позволяет принять верное и своевременное решение о выборе метода коррекции ОДН. Вместе с тем, вопросы взаимосвязи изменений кислотно-основного состояния и газового состава крови с выраженностью гипоксии и клинических симптомов у пациентов с COVID-19 не обсуждены должным образом.

Цель исследования — изучить клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19 в зависимости от выраженности острой дыхательной недостаточности.

## Материал и методы

Провели многоцентровое проспективное исследование, в ходе которого обследовали 60 пациентов (27 мужчин и 33 женщины) с тяжелым течением COVID-19, сопровождавшейся клиникой ОДН, госпитализированных в инфекционные стационары Университетской клиники ПИМУ Минздрава России, ГБУЗ НО ГБ №33 г. Нижнего Новгорода. Диагноз COVID-19 и степень поражения легких устанавливали на основании критериев, изложенных во Временных клинических рекомендациях МЗ РФ [25]. Средний возраст пациентов составил 70 (58; 77) лет.

В исследование включили пациентов, у которых при спонтанном дыхании выявляли снижение транскутанной сатурации менее 93%, и что требо-

COVID-19 and ARF including prone positioning, oxygen therapy, CPAP, and invasive mechanical ventilation [15, 21–23].

Besides, there are doubts about the appropriateness of using tissue saturation values as an absolute indication for initiating the invasive mechanical ventilation [5, 24].

This issue has influenced the evolution of approaches to tracheal intubation in patients with COVID-19 and ARF worldwide [25–27].

In this regard, the interest in studying the relationship between the severity of hypoxemia and hypoxia and clinical manifestations of ARF in patients with COVID-19 allows making a proper and timely decision on the choice of ARF correction strategy. Moreover, the relationship between changes in acid-base status and blood gases and the severity of hypoxia and clinical manifestations in patients with COVID-19 has not been adequately discussed.

The aim of the study was to examine the clinical phenotypes of hypoxia in patients with COVID-19 in relation to the severity of acute respiratory failure.

## Materials and Methods

A multicenter prospective study with participation of 60 patients (27 men and 33 women) with severe COVID-19 associated with symptomatic ARF hospitalized in infectious disease hospitals of the University Hospital of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia and municipal hospital No. 33 (Nizhny Novgorod) was conducted. The diagnosis of COVID-19 and the severity of lung lesions were established based on the criteria specified in the Interim Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [25]. The mean age of the patients was 70 (58; 77) years.

The study included patients with reduced SatO<sub>2</sub> (<93%) on spontaneous breathing which required, according to the Interim Clinical Guidelines for the Treatment of Patients with COVID-19, correction of respiratory impairment. The study did not include patients who had clinical manifestations of sepsis, shock, multiple organ failure syndrome, or coma at the time of examination.

All patients on admission to ICU were divided into 2 groups according to the nature of respiratory impairment. Group 1 included patients having no breathing difficulties and no clinical signs of forced breathing, with respiratory rate (RR) under 25/min and transcutaneous oxygen saturation <93%. Group 2 consisted of patients complaining of breathing difficulties and having clinical signs of forced breathing, with RR >25/min and transcutaneous oxygen saturation <93%. The severity of disease at the time of study enrollment was assessed using the NEWS scale. The severity of lung lesions (grading) was based on chest computed tomography results (CT1 — up to 25%, CT2 — up to 50%, CT3 — up to 75%, CT4 — more than 75% of both lungs area involved). Characteristics of patients in the groups are presented in Table 1.

The capillary refill time was also measured. Transcutaneous oxygen saturation was determined using

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.  
Table 1. Clinical characteristics of patients.**

Parameter	Values in groups	
	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)
Age, years Me (Q1;Q3)	60 (56; 67)	7 (70; 79) <sup>1</sup> , P=0.04
Male sex, n (p±σp)	14 (47±0.09%)	13 (43±0.09%)
Female sex, n (p±σp)	16 (53±0.09%)	17 (57±0.09%)
Diabetes mellitus, n (p±σp)	14 (47±0.09%)	15 (50±0.09%)
Cardiovascular diseases, n (p±σp)	28 (94±0.05%)	29 (97±0.03%)
Essential hypertension	28 (94±0.05%)	29 (97±0.05%)
Coronary heart disease	20 (67±0.09%)	20 (67±0.05%)
Chronic heart failure	12 (40±0.09%)	18 (60±0.09%)
Permanent atrial fibrillation	2 (7±0.05%)	3 (10±0.05%)
Respiratory diseases, n (p±σp)	8 (26±0.08%)	9 (30±0.08%)
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (23±0.08%)	8 (26±0.05%)
Asthma	1 (3±0.03%)	1 (3±0.03%)
Severity according to NEWS, points Me (Q1; Q3)	8 (7; 10)	14 (12;18) <sup>1</sup> , P=0.01
Lung lesions area, CT grade Me (Q1; Q3)	2 (2; 2)	4 (3;4) <sup>1</sup> , P=0.01

**Note.** <sup>1</sup> — significant intergroup differences.

**Примечание.** Age, years — возраст, лет; male/female — мужчины/женщины; diabetes mellitus — сахарный диабет; cardiovascular diseases — заболевания сердечно-сосудистой системы; essential hypertension — гипертоническая болезнь; coronary heart disease — ишемическая болезнь сердца; chronic heart failure — хроническая сердечная недостаточность; permanent atrial fibrillation — постоянная форма фибрилляции предсердий; respiratory diseases — заболевания дыхательной системы; chronic obstructive pulmonary disease — хроническая обструктивная болезнь легких; asthma — бронхиальная астма; severity according to NEWS, points — тяжесть состояния по шкале NEWS, баллов; lung lesions area, CT grade — объем поражения легких по данным КТ. <sup>1</sup> — значимые различия между группами.

вало, согласно Временным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с COVID-19, коррекции дыхательных нарушений. В исследование не включали пациентов, которые на момент обследования имели клинику сепсиса, шока, синдрома полиорганной недостаточности, комы.

При поступлении в ОРИТ всех пациентов по характеру дыхательных нарушений разделили на 2 группы по 30 человек в каждой: 1-я — пациенты без жалоб на затруднение дыхания и клинических признаков форсированного дыхания, с частотой дыхания (ЧД) до 25 в минуту и транскутанной сатурацией менее 93%; 2-я — пациенты с жалобами на затруднение дыхания и клиническими признаками форсированного дыхания, с ЧД более 25 в минуту и транскутанной сатурацией менее 93%. Тяжесть состояния на момент включения в исследование оценивали по шкале NEWS. Тяжесть поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ1 — поражение до 25% легких, КТ2 — до 50%, КТ3 — до 75%, КТ4 — более 75%). Характеристику пациентов в группах представили в табл. 1.

Учитывали также наличие, либо отсутствие симптома «белого пятна» (СБП). Значения транскутанной сатурации определяли методом пульсовой оксиметрии, ЧД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) — с помощью прикроватных мониторов Дрегер, Кардекс, Миндрей, Тритон. Кислотно-основное состояние (КОС), газовый состав венозной и артериальной крови и концентрацию лактата в крови оценивали с помощью анализаторов Радиометр Медикал. Первоначальную оценку транскутанной сатурации и забор крови на анализы осуществляли, при спонтанном дыхании пациентов до начала коррекции ОДН.

Лечение пациентов осуществляли согласно актуальным Временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с COVID-19, с включением противовирусной, антимикробной, проти-

pulse oximeter, respiratory rate, heart rate were measured by bedside monitors Dräger, Cardex, Mindray, Triton. Acid-base status, venous and arterial blood gases, and serum lactate level were assessed using Radiometer Medical analyzers. Initial assessment of oxygen saturation and blood sampling were carried out in spontaneously breathing patients before starting the treatment of ARF.

Patients were treated according to the current Interim Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients with COVID-19, with antiviral, antimicrobial, anti-inflammatory, anticoagulant drugs and a stepwise (escalation) approach for ARF management [25].

Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel and Statistica 6.0 software. The Shapiro-Wilk test was used to check the normality of distribution of variables. Taking into account sampling asymmetry, values of discrete and continuous variables were presented as median and percentiles, Me (Q1; Q3). Qualitative variables were presented as numbers of cases (n), the percentage and the standard deviation of the percentage (p±σp). Small-group criteria were used for comparative analysis. Statistical significance of group differences for quantitative variables was determined by Mann-Whitney U test. Comparative assessment of statistical significance of differences for percentages was performed using the  $\chi^2$  criterion.

## Results and Discussion

Group 1 patients, when compared with Group 2 patients, were younger, had smaller lung lesion area on CT scan and lower scores on the NEWS severity scale.

The RR of these patients ranged from 16 to 25 per minute, HR was between 84 and 99 per minute, SpO<sub>2</sub> ranged from 80 to 93%, venous blood pH was within 7.34–7.46 range, pCO<sub>2</sub> ranged from 35 to 40, BE ranged within 2–12 mmol/l, pO<sub>2</sub>

Таблица 2. Характеристика показателей ОДН.

Table 2. Parameters of patients with acute respiratory failure.

Parameter	Values in groups	
	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)
Respiratory rate, per minute Me (Q1; Q3)	22 (20; 24)	34 (30; 37) <sup>1</sup> , P=0.02
SpO <sub>2</sub> , %	86 (83; 89)	72 (68; 78) <sup>1</sup> , P=0.04, for n=24 76 (69; 83) for n=30
Heart rate, per minute Me (Q1; Q3)	88 (87; 95)	110 (103; 121) <sup>1</sup> , P=0.03
pH, Me (Q1; Q3)	7.39 (7.37; 7.41)	7.21 (7.18; 7.27) <sup>1</sup> , P=0.02
pVO <sub>2</sub> , mm Hg Me (Q1; Q3)	42 (41; 44)	25 (22; 28) <sup>1</sup> , P=0.01
SvO <sub>2</sub> , mm Hg Me (Q1; Q3)	67 (65; 70)	47 (43; 55) <sup>1</sup> , P=0.02
paO <sub>2</sub> , mm Hg Me (Q1; Q3)	73 (69; 75)	57 (50; 65) <sup>1</sup> , P=0.01
SaO <sub>2</sub> , mm Hg Me (Q1; Q3)	86 (83; 89)	74 (69; 80) <sup>1</sup> , P=0.04
paCO <sub>2</sub> , mm Hg Me (Q1; Q3)	37 (35; 39)	67 (58; 74) <sup>1</sup> , P=0.01

Note. <sup>1</sup> — significant intergroup differences.

Примечание. Respiratory rate, per minute — ЧД; heart rate — ЧСС. <sup>1</sup> — значимые различия между группами.

воспалительной, антикоагулянтной терапии и пошагового (эскалационного) подхода в лечении ОДН [25].

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ Microsoft office Excel и Statistica 6.0. Для определения выборок на нормальность распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. С учетом асимметрии выборок, значения дискретных и непрерывных количественных показателей представили в виде медианы и перцентилей — Me (P25; P75). Качественные показатели представили в виде абсолютного значения числа случаев (n), доли и стандартного отклонения процентной доли (p±σp). При сравнительном анализе использовали критерии для малых групп. Статистическую значимость различий в группах для количественных показателей определяли методом Манна–Уитни (критерий U). Сравнительную оценку статистической значимости различий для долей проводили с использованием критерия χ<sup>2</sup>.

## Результаты и обсуждение

Пациенты 1-й группы, в сравнении с пациентами 2-й группы, характеризовались более молодым возрастом, меньшим объемом поражения легких по КТ и меньшими значениями баллов тяжести состояния по шкале NEWS.

ЧД этих больных варьировала в диапазоне от 16 до 25 в минуту, ЧСС — в диапазоне от 84 до 99 в минуту, показатель SpO<sub>2</sub> — в диапазоне 80–93%, pH венозной крови — в диапазоне 7,34–7,46, pCO<sub>2</sub> — в диапазоне 35–40, BE — в диапазоне 2–12 ммоль/л, pO<sub>2</sub> — в диапазоне 40–47 мм рт. ст., SO<sub>2</sub> — 62–77%, pO<sub>2</sub> артериальной крови — 67–85 мм рт. ст., SO<sub>2</sub> артериальной крови — 83–93%, pCO<sub>2</sub> — 33–46 мм рт. ст. (табл. 2).

Продолжительность выявления симптома «белого пятна» была менее 3 сек у всех пациентов 1-й группы, у них не повышалось содержание лактата в крови. При проведении оксигенотерапии (ОТ) потоком 5–15 л·мин<sup>-1</sup> в prone-позиции (ПП) удавалось достичь коррекции ОДН. При этом ЧД уменьшалась до 16–22, в среднем до 18 (17; 20) в минуту, ЧСС снижалась до 80–90 в минуту, в среднем составляла 85 (83; 88). SpO<sub>2</sub> увеличивалось в среднем до 93 (92;

ranged from 40 to 47 mm Hg, SO<sub>2</sub> was 62–77%, arterial blood pO<sub>2</sub> was 67–85 mmHg, arterial blood SO<sub>2</sub> was 83–93%, and pCO<sub>2</sub> ranged between 33–46 mm Hg (Table 2).

The capillary refill time was less than 3 sec in all Group 1 patients, and their blood lactate level was not elevated. Oxygen therapy with flow rate of 5–15 l/min in prone position helped correct ARF. Meanwhile, RR decreased down to 16–22/min, on the average, to 18 (17; 20) per minute, HR decreased down to 80–90/min, on the average, to 85 (83; 88) per minute. SpO<sub>2</sub> increased to the mean of 93 (92; 95)%. During the treatment, 4 patients in Group 1 required short-term (one day long) noninvasive CPAP or high flow oxygen therapy (Table 3). There were no fatal outcomes in Group 1. The hospital stay in this group was 12–16 days.

Group 2 patients complained of breathing difficulties and shortness of breath. Anxiety with forced breathing was noted in 15 patients. RR ranged from 25 to 46 per minute, HR from 99 to 138 per minute, SpO<sub>2</sub> from 65 to 85%. SpO<sub>2</sub> was less than 80% in 24 patients, while being within the 81–85% range in 6 other patients. Notably, unlike Group 1 patients, the six mentioned patients had increased RR up to 30 or more per minute. Venous blood pH was in the range of 7.13–7.27, pCO<sub>2</sub> was 55 to 97 mm Hg, BE was from -9 to 5 mmol/l pO<sub>2</sub> was 14–39 mm Hg, SO<sub>2</sub> was 40–60%. Arterial blood pO<sub>2</sub> was 41–69 mm Hg, SO<sub>2</sub> was 50–84%, and pCO<sub>2</sub> was >45 mm Hg (Table 2).

The capillary refill time was prolonged in 13 patients. In 18 patients the increased lactate level (above 2.0 mmol/l) was detected, but no hypotension was noted. Despite prone positioning and oxygen therapy, the clinical and laboratory parameters of ARF failed to improve. For this reason, Group 2 patients required high-flow oxygen therapy (HFOT) or noninvasive CPAP therapy using 50–90% FiO<sub>2</sub>, and if not effective, noninvasive mechanical ventilation in CPAP+PS mode. In 16 cases, the noninvasive correction of ARF was effective. In 14 cases, mechanical ventilation was started (Table 3). There



**Таблица 3. Используемые методы респираторной поддержки.**  
**Table 3. Respiratory support in the patients.**

Respiratory support	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)
Standard oxygen therapy	30	30
High flow oxygen therapy	2	9
Noninvasive CPAP	2	21
Noninvasive ventilation in the CPAP+PS mode	Not required	16
Invasive ventilation in various protective modes	Not required	14

**Примечание.** Standard/High flow oxygen therapy — стандартная/высокопоточная оксигенотерапия; noninvasive CPAP — неинвазивная CPAP-терапия; noninvasive ventilation in the CPAP+PS mode — неинвазивная ИВЛ в режиме CPAP+PS; invasive ventilation in various protective modes — инвазивная ИВЛ в различных режимах протективной вентиляции; not required — не требовалась.

95)%. В процессе лечения 4 пациентам 1-й группы потребовалась непродолжительная (в течении одних суток) нСРАР или ВПО (табл. 3). В 1-й группе летальных исходов не было. Сроки госпитализации пациентов этой группы в стационар составили 12–16 дней.

У пациентов 2-й группы выявляли жалобы на затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха. Ажитацию с клиническими признаками форсированного дыхания отметили у 15 пациентов. ЧД была в диапазоне от 25 до 46 в минуту, ЧСС — от 99 до 138 в минуту, SpO<sub>2</sub> — 65–85%. У большинства пациентов (24 человека) показатель SpO<sub>2</sub> составлял менее 80%, однако у 6 пациентов он находился в диапазоне 81–85%, но при этом в отличие от пациентов 1-й группы, отмечали увеличение ЧД до 30 в минуту и более. рН венозной крови определяли в диапазоне 7,13–7,27 рСО<sub>2</sub> составляло от 55 до 97 мм рт. ст., BE — от -9 до 5 ммоль/л рО<sub>2</sub> — 14–39 мм рт. ст., SO<sub>2</sub> — в диапазоне 40–60%. В артериальной крови рО<sub>2</sub> — 41–69 мм рт. ст., SO<sub>2</sub> — 50–84%, рСО<sub>2</sub> — от 45 до мм рт. ст. (табл. 2).

Симптом «белого пятна» был положительным у 13 пациентов. У 18 — выявили повышенные содержания лактата выше 2,0 ммоль/л, при этом не отмечали артериальной гипотензии. При переводе в ПП и проведении ОТ не удалось достичь коррекции клинико-лабораторных показателей ОДН. В связи с этим пациентам 2-й группы потребовалась высокопоточная оксигенотерапия (ВПО) или неинвазивная CPAP-терапия с использованием 50–90% фракции кислорода, а при их неэффективности неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в режиме CPAP+PS. В 16 случаях методы неинвазивной коррекции ОДН были эффективны. В 14 случаях потребовался перевод на ИВЛ (табл. 3). В этой группе было 10 летальных исходов (33%). Длительность госпитализации варьировала от 8 до 37 суток. Для всех пациентов с летальным исходом было характерно позднее поступление в стационар (более 10 суток от начала заболевания) и высокие значения температуры тела в течение всего догоспитального периода.

Как следует из представленных результатов, у пациентов 1-й группы, в сравнении с

were 10 fatal outcomes (33%) in this group. The hospital stay ranged from 8 to 37 days. All patients who died were admitted late (more than 10 days after the disease onset) and had high body temperature during the entire prehospital period.

As follows from the results, Group 1 patients, compared with Group 2 patients, were younger, had less severe disease and lung involvement, no hypercapnia and severe tachypnea and tachycardia. Moderate desaturation ranging from 80 to 93% was not associated with signs of tissue hypoxia such as acidosis, increased venous blood lactate, critical drop in venous blood oxygen saturation and pO<sub>2</sub>, prolonged capillary refill time, and impaired consciousness. It was probably due to adequate oxygen delivery to the tissues (pvO<sub>2</sub> over 40 mm Hg, SvO<sub>2</sub> over 60%), i. e. arterial hypoxemia was not accompanied by tissue hypoxia and even compensated by increased oxygen transport and utilization. Besides, the compensatory increase of BE prevented the development of acidosis. Thus, moderate arterial hypoxemia without hypercapnia, acidosis, or tissue hypoxia is typical for «silent hypoxia».

Arterial hypoxemia in the majority of patients in Group 1 (n=26), as well as oxygen desaturation were corrected by prone positioning and oxygen therapy with the flow rate of 5–15/min. This suggests that ARF in Group 1 patients was associated with the development of pulmonary atelectasis and «dead space» in posterior lung areas due to interstitial infiltration (edema) of lung tissue, and simple change of body position allowed to improve ventilation-perfusion ratio, arterial blood oxygenation, and condition of patients [10].

Most Group 2 patients (n=24) had reduced SpO<sub>2</sub> (<80%). However, in 6 patients SpO<sub>2</sub> ranged between 81 and 85%, but, unlike Group 1 patients, their RR was increased up to 30 per minute or more. Significant arterial hypoxemia (<65 mm Hg), respiratory acidosis and hypercapnia (50–90 mm Hg) were also detected, resulting in forced breathing, breathlessness and anxiety, tachypnea (30–50 per minute) and tachycardia, SvO<sub>2</sub> reduction below 60% and pvO<sub>2</sub> reduction below 40 mmHg. In 18 patients increased blood lactate level was found. Prolonged capillary refill time was noted in 13 patients, indicating tissue perfusion and oxygenation disorder.

пациентами 2-й группы регистрировали более молодой возраст, меньшую тяжесть состояния и степень поражения легких, не было гиперкапнии и выраженных тахипноэ и тахикардии. Умеренная транскутанная десатурация в широком диапазоне — от 80 до 93% не сопровождалась такими признаками гипоксии тканей, как ацидоз, увеличение лактата венозной крови, критическим снижением венозной сатурации и  $pO_2$ , положительным симптомом «белого пятна», нарушениями сознания. По всей видимости, это было связано с тем, что доставка кислорода к тканям была удовлетворительной ( $pvO_2$  более 40 мм рт. ст.,  $SvO_2$  более 60%), т. е. артериальная гипоксемия не сопровождалась развитием гипоксии тканей, а компенсировалась за счет увеличения транспорта и утилизации кислорода. Кроме того, развитию ацидоза препятствовало наличие компенсаторного увеличения ВЕ. Таким образом, для «тихой гипоксии» характерно развитие умеренной артериальной гипоксемии без развития гиперкапнии, ацидоза и гипоксии тканей.

Артериальная гипоксемия у большинства пациентов 1-й группы (26 человек), а также транскутанная десатурация корректировалась прон-позицией и кислородотерапией с потоком 5–15 л·мин<sup>-1</sup>. Это позволяет предположить, что ОДН у пациентов 1-й группы была связана с формированием ателектазов легких и «мертвого пространства» в дорсальных зонах, что, в свою очередь, обусловлено развитием интерстициальной инфильтрации легочной ткани, а простое изменение положения тела позволяло улучшить вентиляционно-перфузионные соотношения, оксигенацию артериальной крови и состояние пациентов [10].

У большинства пациентов 2-й группы (24 человека) отмечали снижение  $SpO_2$  до 80 и менее %. Однако у 6 пациентов  $SpO_2$  находилось в диапазоне 81–85%, но при этом, в отличие от пациентов 1-й группы, отмечали увеличение ЧД до 30 в минуту и более. Выявили также развитие значимой артериальной гипоксемии (менее 65 мм рт. ст.), респираторного ацидоза и гиперкапнии (50–90 мм рт. ст.), что приводило к появлению форсированного дыхания, жалоб на удушье и ажитации, тахипноэ (30–50 в минуту) и тахикардии, снижению  $SvO_2$  менее 60% и  $pvO_2$  менее 40 мм рт. ст., а у 18 пациентов — к увеличению содержания лактата крови. У 13 пациентов отмечали положительный симптом «белого пятна», что свидетельствовало о появлении нарушений тканевой перфузии и оксигенации. Применяемые для первоначальной коррекции дыхательной недостаточности прон-позиция и оксигенотерапия были неэффективны у всех пациентов 2-й группы. Использование высокопоточной оксигеноте-

ders. Prone positioning and oxygen therapy used for initial correction of respiratory failure were ineffective in all Group 2 patients. High flow oxygen therapy, CPAP and noninvasive mechanical ventilation failed to correct ARF in 14 patients which necessitated starting invasive ventilation.

Thus, development of ARF in Group 2 patients is probably associated with progressive alveolar infiltration, atelectasis of lung tissue, increased dead space and pulmonary shunting [10, 28].

The correction of intrapulmonary blood shunting requires both increased pressure in the respiratory system to open the alveoli and prevent their closure, and improved pulmonary blood flow [28, 29]. Invasive ventilation fully affects only respiratory component of shunt formation [28,30]. Perhaps, this can explain the failure of mechanical ventilation in most patients in Group 2 (10 out of 14 patients died).

Tissue desaturation is known to be caused by arterial hypoxemia, microcirculatory disorders, RBC and hemoglobin damage, and peripheral vascular thrombosis [18–20].

Group 1 patients were found to have no impaired tissue perfusion based on capillary refill time measurement. This technique, though, has low reliability in assessing microcirculatory disorders, therefore, abnormal oxygen saturation can be due to arterial hypoxemia. In 13 patients of Group 2, the capillary refill time was prolonged which suggests that reduced oxygen saturation could be caused both by severe arterial hypoxemia and microcirculatory and tissue perfusion disorders associated with hypercapnia, acidosis, and microvascular thrombosis [29, 31].

At the same time, oxygen saturation in 6 patients from Group 2 was the same as in Group 1 patients. However, a difference in RR was observed. In Group 1, the RR was below 25 per minute, while in Group 2, it exceeded 30 per minute. Such difference can probably be explained by hypercapnia and acidosis in Group 2 patients. Thus, we can assume that  $SpO_2$  is highly informative in clinical assessment of hypoxia severity, but RR is more important when assessing the severity of ARF in spontaneously breathing patients.

Thus, some patients with severe COVID-19 develop so-called «silent hypoxia», which presents with tissue desaturation but without severe respiratory signs and symptoms such as tachypnea, forced breathing, impaired consciousness. «Silent hypoxia» is essentially different from severe ARF. Our data suggest that patients with «silent hypoxia» contrary to those with severe ARF are characterized by younger age, less severe lung damage and disease severity, as well as moderate arterial hypoxemia, which is not accompanied by hypercapnia, acidosis, and tissue hypoxia. «Silent hypoxia» or, more properly, hypoxemia without tissue hypoxia,



рапия, СРАР и НИВЛ в 14 случаях также оказалось недостаточно для коррекции ОДН, и возникла необходимость в переводе на ИВЛ.

Таким образом, развитие ОДН у пациентов 2-й группы, вероятно, связано с прогрессированием альвеолярной инфильтрации, ателектазированием легочной ткани, увеличением мертвого пространства и легочного шунта [10, 28].

Для коррекции внутрилегочного шунтирования крови необходимо как увеличение давления в дыхательной системе для открытия альвеол и профилактики их закрытия, так и улучшение легочного кровотока [28, 29]. Инвазивная ИВЛ позволяет в относительно полной мере влиять только на респираторный компонент формирования шунта [28, 30]. Возможно, этим фактом может быть объяснена безуспешность проведения ИВЛ у большинства пациентов во 2-й группе (у 10 из 14 летальный исход).

Как известно, тканевая десатурация может быть вызвана артериальной гипоксемией, нарушениями микроциркуляции, повреждением эритроцитов и гемоглобина, сосудистым периферическим тромбозом [18–20].

У пациентов 1-й группы посредством определения симптома «белого пятна» нарушений тканевой перфузии не выявили. Учитывая невысокую информативность этого метода для оценки нарушений микроциркуляции, можно считать, что изменения транскутанной сатурации были связаны с развитием артериальной гипоксемии. У 13 пациентов 2-й группы симптом «белого пятна» был положительным, а, следовательно, снижение транскутанной сатурации могло быть обусловлено не только выраженной артериальной гипоксемией, но и нарушениями микроциркуляции и тканевой перфузии, связанными с гиперкапнией, ацидозом, микротромбозами [29, 31].

Вместе с тем, у 6 пациентов во 2-й группе значения транскутанной сатурации совпадали со значениями этого показателя у пациентов в 1-й группе, но при этом отмечали различие по ЧД. В 1-й группе ЧД была не более 25 в минуту, а во 2-й группе — более 30. Такое различие можно объяснить, по всей видимости, наличием гиперкапнии и ацидоза у пациентов во 2-й группе. Таким образом, можно считать, что в клинической оценке тяжести гипоксии показатель  $SpO_2$  — весьма информативен, но для оценки выраженности ОДН у спонтанно-дышащих пациентов в большей степени важно значение ЧД.

Таким образом, у некоторых пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается, так называемая, «тихая» гипоксия, которая проявляется развитием тканевой десатурации, но при этом нет ярко выраженных симптомов дыхательных расстройств в виде тахипноэ,

despite significant desaturation, does not require initiating mechanical ventilation, and can be corrected by prone positioning and oxygen therapy. Further research is required to reveal the main mechanisms of hypoxemia and hypercapnia development in «silent hypoxia» and severe ARF.

## Conclusion

In patients with COVID-19, two clinical phenotypes of hypoxia can be distinguished. The first pattern is characterized by decreased  $SpO_2$  (80–93%) and lack of tachypnoea (defined as RR >25 per minute) which indicates moderate arterial hypoxemia without tissue hypoxia and acidosis («silent hypoxia»). It is typical for younger patients and is associated with less lung lesions and lower disease severity than in patients with severe ARF. Hypoxemia can be corrected by prone positioning and oxygen therapy and does not require initiating mechanical ventilation. The second pattern of hypoxia is characterized by significant arterial hypoxemia and hypercapnia with tissue hypoxia and acidosis. Noninvasive or invasive mechanical ventilation is required for its correction.

форсированного дыхания, нарушения сознания. «Тихая гипоксия» имеет существенные отличия от выраженной ОДН. Полученные данные позволяют утверждать о том, что для пациентов с «тихой гипоксией» в сравнении с пациентами с выраженной ОДН, характерны более молодой возраст, меньшая выраженность повреждения легких и тяжесть состояния, а также умеренная артериальная гипоксемия, которая не сопровождается развитием гиперкапнии, ацидоза и гипоксии тканей. «Тихая гипоксия», или правильнее сказать — гипоксемия без гипоксии тканей, несмотря на значительную десатурацию не требует перевода на ИВЛ, а корригируется прон-позицией и кислородотерапией. Для раскрытия преимущественных механизмов развития гипоксемии и гиперкапнии при «тихой гипоксии» и выраженной ОДН необходимо продолжение исследований.

## Заклучение

У пациентов с COVID-19 целесообразно выделение двух клинических вариантов гипоксии. Первый вариант характеризуется снижением значения  $SpO_2$  от 80 до 93%, отсутствием тахипноэ более 25 в минуту и свидетельствует об умеренной артериальной гипоксемии без развития гипоксии тканей и ацидоза (гипоксия). Она характерна для пациентов более молодого возраста, ассоциирована с меньшей степенью повреждения легких и тяжестью состояния, чем у пациентов с выраженной

ОДН. Гипоксемия корригируется про-позицией и кислородотерапией, и не требует перевода на ИВЛ. Второй вариант гипоксии характеризуется развитием значительной артериальной

гипоксемии и гиперкапнии с развитием гипоксии тканей и ацидоза. Для ее коррекции требуется применение неинвазивной или инвазивной ИВЛ.

#### Литература

1. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. DOI: 10.1001/jama.2020.4031 PMID: 32167538 [published online March 13, 2020]. *JAMA*.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. DOI: 10.1001/jama.2020.2648 PMID: 32091533 [published online February 24, 2020]. *JAMA*.
3. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727–733. PMID: 31978945 PMCID: PMC7092803 DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (5): 700–704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
5. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
6. Xie J., C.N., F.Zh., Singh P., Gao W., Li G., Kara T., Virend K.S. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95 (6): 1138–1147. Published online 2020 Apr 11. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006
7. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–1069. PMID: 32031570 PMCID: PMC7042881 DOI: 10.1001/jama.2020.1585
8. Ottestad W., Seim M., Mæhlen J.O. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020; 140 (7). PMID: 32378842 DOI: 10.4045/tidsskr.20.0299
9. Couzin-Frankel J. The Mystery of the Pandemic's 'Happy Hypoxia'. *Science*. 2020; 368 (6490): 455–456. PMID: 32355007 DOI: 10.1126/science.368.6490.455
10. Caputo N.D., Reuben J., Strayer R.J., Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020; 27 (5): 375–378. PMID: 32320506 PMCID: PMC7264594 DOI: 10.1111/acem.13994
11. Ottestad W., Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesthesia*. April 2020; 125 (3): e280–e281. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.012.
12. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A., Arabi Y.M., Beitler J.R., Mercat A., Herridge M., Randolph A.G., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 18. PMID: 30872586. PMCID: PMC6709677. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0
13. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. Covid-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299–1300. PMID: 32228035. PMCID: PMC7233352. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
14. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1268–1269. PMID: 32109011. PMCID: PMC7121221. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
15. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 382: 727–734. PMID: 32291463. PMCID: PMC7154064. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
16. Martin J.T., Franco L., Amal J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (3): 356–360. PMID: 32539537. PMCID: PMC7397783. DOI: 10.1164/rccm.202006-2157CP. Online ahead of print.
17. Wilkerson R.G., Jason D.A., Nirav G.S., Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 *Am J Emerg Med*; 2020 Oct; 38 (10): 2243.e5-2243.e6. PMID: 32471783. PMCID: PMC7243756. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.044. Online ahead of print.
18. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К. Коронавирус SARS-CoV-2: гипотезы влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
19. Нарделли П., Ландони Д. COVID-19-ассоциированный тромбоз-воспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 14–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
20. Wilcox S.R. Management of Respiratory Failure Due to covid-19. *BMJ*. 2020; 369: m1786. PMID: 32366375. DOI: 10.1136/bmj.m1786
21. Ding L., Wang L., Ma W. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24: 28. PMID: 32000806. PMCID: PMC6993481. DOI: 10.1186/s13054-020-2738-5

#### References

1. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. DOI: 10.1001/jama.2020.4031 PMID: 32167538 [published online March 13, 2020]. *JAMA*.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. DOI: 10.1001/jama.2020.2648 PMID: 32091533 [published online February 24, 2020]. *JAMA*.
3. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727–733. PMID: 31978945. PMCID: PMC7092803. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.-Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (5): 700–704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
5. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
6. Xie J., C.N., F.Zh., Singh P., Gao W., Li G., Kara T., Virend K.S. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95 (6): 1138–1147. Published online 2020 Apr 11. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006
7. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–1069. PMID: 32031570. PMCID: PMC7042881. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
8. Ottestad W., Seim M., Mæhlen J.O. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020; 140 (7). PMID: 32378842. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0299
9. Couzin-Frankel J. The Mystery of the Pandemic's 'Happy Hypoxia'. *Science*. 2020; 368 (6490): 455–456. PMID: 32355007. DOI: 10.1126/science.368.6490.455
10. Caputo N.D., Reuben J., Strayer R.J., Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020; 27 (5): 375–378. PMID: 32320506. PMCID: PMC7264594. DOI: 10.1111/acem.13994
11. Ottestad W., Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesthesia*. April 2020; 125 (3): e280–e281. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.012.
12. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A., Arabi Y.M., Beitler J.R., Mercat A., Herridge M., Randolph A.G., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 18. PMID: 30872586. PMCID: PMC6709677. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0
13. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. Covid-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299–1300. PMID: 32228035. PMCID: PMC7233352. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE
14. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1268–1269. PMID: 32109011. PMCID: PMC7121221. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
15. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 382: 727–734. PMID: 32291463. PMCID: PMC7154064. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
16. Martin J.T., Franco L., Amal J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (3): 356–360. PMID: 32539537. PMCID: PMC7397783. DOI: 10.1164/rccm.202006-2157CP. Online ahead of print.
17. Wilkerson R.G., Jason D.A., Nirav G.S., Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 *Am J Emerg Med*; 2020 Oct; 38 (10): 2243.e5-2243.e6. PMID: 32471783. PMCID: PMC7243756. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.044. Online ahead of print.
18. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K. Coronavirus SARS-CoV-2: Hypotheses of Impact on the Circulatory System, Prospects for the Use of Perfluorocarbon Emulsion, and Feasibility of Biophysical Research Methods. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 4–13. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1
19. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond (Editorial). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 14–15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
20. Wilcox S.R. Management of Respiratory Failure Due to covid-19. *BMJ*. 2020; 369: m1786. PMID: 32366375 DOI: 10.1136/bmj.m1786
21. Ding L., Wang L., Ma W. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24: 28. PMID: 32000806. PMCID: PMC6993481. DOI: 10.1186/s13054-020-2738-5

22. Radanovich D., Rizzi M., Pini S., Saad M., Chiumello D.A., Santus P. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med*. 2020; 9 (4): 1191. PMID: 32331217. PMCID: PMC7230457. DOI: 10.3390/jcm9041191
23. Lindahl S.G.E. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatr*. 2020; 109 (8): 1539–1544. PMID: 32484966. PMCID: PMC7301016. DOI: 10.1111/apa.15382
24. Ziehr D.R., Alladina J., Petri C.R., Maley J.H., Moskowitz A., Medoff B.D., Hibbert K.A., Thompson B.T., Hardin C.C. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 PMID: 32348678. PMCID: PMC7301734. DOI: 10.1164/rccm.202004-1163LE
25. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, Версия 7 (03.06.2020). [www.static-0.rosminzdrav.ru](http://www.static-0.rosminzdrav.ru).
26. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)/ [www.esicm.org](http://www.esicm.org)
27. Клинические рекомендации по лечению ОРДС Федерации анестезиологов-реаниматологов России, 05.05.2020.
28. Военнов О.В., Загреков В.И., Бояринов Г.А., Гераскин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Медицинский альманах*. 2020; 3: 15–26.
29. Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020; 22 (2): 95–97. PMID: 32294809
30. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323 (22): 2329–2330. PMID: 32329799. DOI: 10.1001/jama.2020.6825
31. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120 (6): 998–1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018
22. Radanovich D., Rizzi M., Pini S., Saad M., Chiumello D.A., Santus P. Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *J Clin Med*. 2020; 9 (4): 1191. PMID: 32331217. PMCID: PMC7230457. DOI: 10.3390/jcm9041191
23. Lindahl S.G.E. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatr*. 2020; 109 (8): 1539–1544. PMID: 32484966. PMCID: PMC7301016. DOI: 10.1111/apa.15382
24. Ziehr D.R., Alladina J., Petri C.R., Maley J.H., Moskowitz A., Medoff B.D., Hibbert K.A., Thompson B.T., Hardin C.C. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 PMID: 32348678. PMCID: PMC7301734. DOI: 10.1164/rccm.202004-1163LE
25. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation, Version 7 (03.06.2020)/ [www.static-0.rosminzdrav.ru](http://www.static-0.rosminzdrav.ru) [In Russ.]
26. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)/ [www.esicm.org](http://www.esicm.org)
27. Clinical recommendations for the treatment of ARDS of the Federation of anesthesiologists and reanimatologists of Russia, 05.05.2020/[www.far.org.ru](http://www.far.org.ru) [In Russ.]
28. Voennov O.V., Zagrekov V.I., Boyarinov G.A., Geraskin V.A., Boyarinova L.V. Mechanisms of lung injury development in patients with new coronavirus infection (literature review). *Meditsinskiy al'manakh*. 2020; 3: 15–26 [In Russ.]
29. Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020; 22 (2): 95–97. PMID: 32294809
30. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323 (22): 2329–2330. PMID: 32329799. DOI: 10.1001/jama.2020.6825
31. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120 (6): 998–1000 DOI: 10.1055/s-0040-1710018.

Поступила 12.08.20

Received 12.08.20