

## М. Н. Пилипенко, О. Ю. Хоменко ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ГІПОКСЕМІЇ ТА ЗАДИШКИ ПРИ ТЯЖКИХ ПНЕВМОНІЯХ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
КНП КОР "Київська обласна клінічна лікарня"

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГИПОКСЕМИИ И ОДЫШКИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ПНЕВМОНИЯХ

М. Н. Пилипенко, Е. Ю. Хоменко

Резюме

Тяжелые пневмонии, в том числе ассоциированные с COVID-19, практически всегда сопровождаются выраженной гипоксемией, что является серьезным дополнительным фактором риска неблагоприятного течения заболевания. Основной причиной гипоксемии при большинстве как вирусных, так и бактериальных пневмоний является шунтирование крови в неventилированных участках легких. Однако при COVID-19 в патогенезе гипоксемии нередко играет роль и утолщение альвеоло-капиллярной мембраны и нарушения вентилационно-перфузионных соотношений, связанное как с многочисленными микротромбозами, так и с первичным нарушением гипоксической вазоконстрикции. Выраженная одышка практически всегда усугубляет нарушения механических свойств легких при тяжелой пневмонии, тогда как при COVID-19 ее выраженность далеко не всегда пропорциональна степени гипоксемии.

В публикации сформулированы наиболее острые практические вопросы о развитии и клинической значимости указанных нарушений, а также даны ответы на них как с позиции патофизиологии, так и с учетом данных доказательной медицины.

**Ключевые слова:** тяжелая пневмония, COVID-19, гипоксия, гипоксемия, нарушения вентилационно-перфузионных соотношений, шунтирование, микротромбозы, одышка, гипокания.

Укр. пульмонолог. журнал. 2020, № 2, С.19–26.

Пилипенко Максим Миколайович,  
Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика МОЗ України  
Доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії,  
Кандидат мед. наук, доцент  
9, вул. Дорогожицька, Київ, 04112, Україна  
Тел./факс. +380 44 518 41 57, maxpyl@yahoo.com

### PATHOPHYSIOLOGY OF HYPOXEMIA AND DYSPNEA IN SEVERE PNEUMONIA

M. M. Pylypenko, O. Y. Khomenko

Abstract

Severe pneumonia, including viral, such as COVID-19 is almost always associated with significant hypoxemia which can further increase the risk of adverse outcome. The main cause of hypoxemia in most cases of both viral and bacterial pneumonia is blood shunting in unventilated and collapsed areas of the lungs. However, in COVID-19 a hypoxemia is also determined by a thickening of the alveolocapillary membrane and ventilation-perfusion mismatches, associated both with numerous micro thrombosis and primary loss of hypoxic vasoconstriction. Severe dyspnea almost always aggravates the impairment of lung mechanics in patients with severe pneumonia, however, in COVID-19 the severity of dyspnea is not always proportional to the degree of hypoxemia.

This publication formulates practically important questions about the development and clinical significance of above-mentioned disorders and also answers them both from the perspective of pathophysiology and evidence-based medicine.

**Key words:** severe pneumonia, COVID-19, hypoxia, hypoxemia, ventilation-perfusion mismatches, shunting, microthrombosis, dyspnea, hypocapnia.

Ukr. Pulmonol. J. 2020;2:19–26.

Maksym M Pylypenko,  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,  
Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care  
PhD, Associate Professor  
9, Dorogozhytska St., Kyiv, 04112, Ukraine  
Tel/fax. +380 44 518 41 5, maxpyl@yahoo.com

Тяжкі пневмонії (ТП), в тому числі вірусні, практично завжди несуть у собі ризики несприятливого перебігу і часто супроводжуються високою летальністю, про що свідчить і пандемія COVID-19 [1, 2].

Загальновідомо, що тяжкість пневмонії визначають: ступінь порушення оксигенації, інтоксикація, а також ступінь дихальної недостатності. Проте у тому як інтерпретувати тяжкість кожного з цих порушень, а також як правильно вибрати метод оксигенації, респіраторної підтримки та інші лікувальні заходи у лікарів часто виникають труднощі. До тепер бракує досліджень, в яких були б встановлені чіткі, науково-обґрунтовані критерії діагностики тяжкості гіпоксемії, гіпо- та гіперкапнії чи інтенсивності дихальних зусиль пацієнта, які могли б слугувати критеріями вибору тих чи інших лікувальних заходів. Тому у багатьох лікарів, які орієнтуються на власний досвід та думки експертів, виникають

клінічні запитання, відповідь на які може дати знання фізіології дихання та патофізіології синдрому дихальної недостатності [3].

Метою цієї публікації є формулювання найбільш гострих практичних запитань щодо патофізіологічних порушень при ТП та спроба дати на них відповіді з позиції патофізіології та доказової медицини.

### Гіпоксемія, гіпоксія

#### Чи однакові причини гіпоксемії при бактеріальних та вірусних ТП?

Для всіх пневмоній характерною ознакою є підвищення величини шунтування крові «справа наліво», тобто підмішування венозної крові до артеріальної. Проте шунтування найбільш виражене при масивних бактеріальних пневмоніях [4]. При грипозній пневмонії головним чинником гіпоксемії є порушення дифузії кисню через альвеоло-капілярну мембрану внаслідок дифузного ураження альвеол, набряку та потовщення альвеоло-капілярної мембрани [5, 6]. При COVID-19 шунтування та потовщення мембрани поєднуються і до них

додаються ще й мікротромбози легеневи судин та порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень [7]. Разом із тим, при несприятливому перебігу ТП будь-якої етіології розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), при якому розвивається багато спільних симптомів та причин гіпоксемії [8].

#### **Які основні патогенетичні механізми гіпоксемії при класичній бактеріальній ТП?**

При класичній пневмококової пневмонії (викликаній *Streptococcus pneumoniae*) уражена ділянка легень, наприклад, сегмент чи частка, перебуває у стані консолидації, тобто, альвеоли не містять повітря, а спалилися чи заповнені рідиною, тому повністю виключаються із газообміну. Кров, яка протікає через цей сегмент чи частку легень, не оксигенується і не віддає  $\text{CO}_2$ , тобто зберігає сатурацію киснем та вміст  $\text{CO}_2$ , як і в венозній крові. Ця кров, зрештою, підмішується (тобто шунтується) до крові, що пройшла через неушкоджену ділянку легень [4]. Якщо через уражену нижню частку лівої легень проходить 25 % кровотоку, і ця кров не бере участі у газообміні, то величина шунта складає 25 %. Проте в ураженій ділянці легень діє рефлекс звуження легеневи артерій — гіпоксична вазоконстрикція, і кількість крові, що проходить через цю ділянку легень, суттєво зменшується [9]. Ступінь вираженості гіпоксичної вазоконстрикції, а відповідно і величина кровотоку, зворотньо-пропорційна до величини шунтування і вона може змінюватися у широких межах. Наприклад, якщо гіпоксична вазоконстрикція максимально виражена, то через ділянку, що не вентилюється, проходить в 10 разів менше крові — тобто не 25 %, а лише 2,5 %. Коли вазоконстрикція неадекватна і спрацьовує лише наполовину, то кровотік зменшується лише на 50 % — тобто через частку, що не вентилюється проходить (шунтується) 12,5 % від загального кровотоку [10]. При патологічних станах в легенях гіпоксична вазоконстрикція, як правило, спрацьовує не на повну силу, і цей механізм може пригнічуватися цілим рядом факторів, в тому числі вазоактивними препаратами та медикаментами для седації/анестезії [9]. Якщо пневмонія прогресує і розвивається сепсис з надмірною неконтрольованою прозапальною відповіддю, то вторинно уражуються попередньо інтактні альвеоли, тобто вторинно може розвивається ГРДС [8].

#### **Які основні патогенетичні механізми гіпоксемії при грипозній ТП?**

Хоча термін «грипозна пневмонія» широко розповсюджений, морфологічно грипозне ураження легень скоріше нагадує ГРДС або, певною мірою, ним і є [11]. Вірус грипу напряму уражує епітелій альвеол та ендотелій легеневи судин, що супроводжується набряком та потовщенням альвеоло-капілярної мембрани. Механізми боротьби організму з вірусом — клітинний імунітет, тобто кілінг клітин, уражених вірусом, посилює запалення, набряк і потовщення тієї ж альвеоло-капілярної мембрани. Все це призводить до порушення дифузії кисню через цю мембрану. На пізніх етапах захворювання, при несприятливому його перебігу, альвеоли повністю заповнюються рідиною, і тоді додатково зростає шунтування крові.

#### **Які основні патогенетичні механізми гіпоксемії при COVID-19?**

Коронавірус SARS-COV-2 уражує легень в чомусь подібно з вірусом грипу А, але є і суттєві відмінності. Вірус взаємодіє з АКФ-2 (ACE-2) рецепторами і уражує як альвеолоцити, так і ендотеліальні клітини легеневи судин [12]. Відповідно, патогенез ураження альвеолоцитів проходить по набряково-ГРДС-ному типу на початку і типу шунтування в завершальній фазі (що подібно з грипозними ураженнями), а ураження ендотеліоцитів — по судинно-тромботичному типу (чого не спостерігається при грипозних ураженнях).

З часом накопичується все більше даних про те, що саме ураження ендотеліоцитів з виділенням з них VIII фактору згортання (Віллебранда) та тромбозів дрібних легеневи судин може превалювати на початковому етапі хвороби [13]. Оскільки деякі судини тромбовані, то кровотік зміщується в інші інтактні судини, тому в окремих ділянках кровотік зростає в декілька разів, і кисню з цих альвеол проникає в кров більше, тому його концентрація в альвеолах зменшується. Крім того, швидкість проходження крові через альвеоли теж суттєво збільшується. Розвивається легенева гіпертензія. При цьому кров в альвеоли може перебувати вже не > 0,6 с, як в нормі, а навіть < 0,3 с, і цього часу для повної оксигенації гемоглобіну вже не вистачає [14]. Такі порушення, коли в окремих альвеолах кровотік збільшується понад можливості цих альвеол оксигенувати цю кров, традиційно називають вентиляційно-перфузійними порушеннями. Разом із тим саме при COVID-19 такі порушення об'єднали в фенотип низької еластичності та низької рекрутабельності (Type L — low) [15]. При вентиляційно-перфузійних порушеннях оксигенотерапія помірно-ефективна, можуть бути ефективні помірні рівні позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ), що утримують у відкритому стані альвеоли, які мають надмірну перфузію.

У разі превалювання ураження альвеолоцитів, на початку спостерігається набряк та потовщення альвеоло-капілярної мембрани і порушення її проникності передусім для кисню. При цьому ефективною є, насамперед, оксигенотерапія, а ефективність помірних рівнів ПТКВ полягає радше у попередженні прогресування набряку та спадіння альвеол, ніж проявляється значним покращанням газообміну.

У разі прогресування ГРДС альвеоло-капілярні мембрани продовжують потовщуватися, і все більше альвеол злипається (ділянки легень ателектазуються), або заповнюються рідиною (ділянки легень консолідуються). При цьому, основні порушення проходять по типу шунтування. Таким чином, навіть значне підвищення  $\text{FiO}_2$  може супроводжуватися лише помірним покращанням оксигенації. Можливість її суттєвого покращання передбачають лише в результаті розкриття ателектазів з використанням середнього чи високого рівнів ПТКВ, а також позиціонування пацієнта на животі (проун-позиції). Такий тип ГРДС при COVID-19 назвали фенотипом високої еластичності та високої рекрутабельності (Type H — high) [15].

### **Які діагностичні критерії гіпоксемії та тяжкої гіпоксемії?**

Найчастіше про гіпоксемию говорять при зниженні сатурації, вимірної методом пульсоксиметрії ( $SpO_2$ ) < 90 % чи парціального тиску кисню в артеріальній крові ( $PaO_2$ ) < 60 мм рт. ст. З діагностикою тяжкої гіпоксемії ситуація трохи складніша, оскільки в клінічній практиці намагаються не допускати значного зниження  $SpO_2$  чи  $PaO_2$ , а тому використовують не абсолютні значення цих параметрів, а коефіцієнт  $PaO_2/FiO_2$ . Для його розрахунку величину  $PaO_2$  розділяють на фракцію кисню в інспіраторному газі ( $FiO_2$ ) і про тяжку гіпоксемию говорять при його значенні < 100 [16]. Прикладами < 100  $PaO_2/FiO_2$  можуть бути:

- $PaO_2 \leq 70$  мм рт. ст. ( $SpO_2 \leq 94$  %) при  $FiO_2 \geq 0,7$ ;
- $PaO_2 \leq 50$  мм рт. ст. ( $SpO_2 \leq 85$  %) при  $FiO_2 \geq 0,5$ ;
- $PaO_2 \leq 30$  мм рт. ст. ( $SpO_2 \leq 58$  %) при  $FiO_2 \geq 0,3$ ;
- $PaO_2 \leq 21$  мм рт. ст. ( $SpO_2 \leq 35$  %) при  $FiO_2 \geq 0,21$ ;

Як бачимо, що перевіряти прояви гіпоксемії менше, ніж на 50 % кисню, небезпечно, тому при встановленні такого синдрому слід переконатися, що хворому вже проводиться РП (оптимально в режимі інвазивної вентиляції) або РП буде розпочата невідкладно.

Деякі автори виділяють ще й термін рефрактерна гіпоксемія, проте єдиного узгодженого її критерія не існує. Одні вказують, що це гіпоксемія, рефрактерна до 100 % кисню, а інші — що до 100 % кисню в поєднанні з РП з використанням ПТКВ [17]. Саме ця неузгодженість і обумовлює те, що термін широко не використовується, а застосовується здебільшого в аспекті визначення показань до рекрут-маневру та ЕКМО [18].

### **Чи завжди ТП супроводжується вираженою гіпоксемиєю?**

Якщо пневмонія є первинним (основним) захворюванням то її тяжкість обумовлена саме гіпоксемиєю, а ще інтоксикацією. Тому при ТП, як правило, і спостерігається виражене зниження оксигенації. До певної міри (тимчасово) гіпоксична вазоконстрикція може обмежувати рівень шунтування крові, а відповідно, і гіпоксемії. Зрештою, цей рефлекс поступово послаблюється і навіть втрачається, а ступінь гіпоксемії починає відображувати ступінь тяжкості пневмонії [9].

### **Чим гіпоксемія відрізняється від гіпоксії?**

Якщо гіпоксемія має досить чітке визначення та критерії ( $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. та  $SpO_2 < 90$  %), то гіпоксія має дещо розмите визначення: стан коли орган(и) чи весь організм не отримує або не може утилізувати кисень для аеробного метаболізму. При цьому, поняття гіпоксії більш широке і включає в себе гіпоксемию, як одну з причин. Чітких критеріїв гіпоксії теж немає, оскільки в різних органах та тканинах може бути різна парціальна напруга кисню ( $PtO_2$ ), і вони по різному переносять це зниження  $PtO_2$ . Загально визнаним є тіло що непрямий критерій глобальної гіпоксії — прогресивне наростання концентрації лактату, як маркера анаеробного метаболізму глюкози (гліколізу) [19].

### **Які основні компенсаторні механізми попередження системної гіпоксії при вираженій гіпоксемії?**

Власне, до них належать гіпервентиляція для поліпшення  $P_AO_2$ , зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну впра-

во, пов'язаний з ацидозом, та збільшення серцевого викиду [19]. Найбільш дієвим методом компенсації зниження доставки кисню тканинам, пов'язаного зі зниженням кисневої ємності крові, є збільшення хвилинного об'єму кровообігу. Так, у разі зниження вмісту кисню в крові, наприклад, на 25 %, в окремих органах та тканинах може знижуватися і споживання кисню. Але якщо на ті ж самі 25 % зросте хвилинний об'єм кровотоку (ХОК), то це може до певної міри компенсувати зниження сатурації. Повної компенсації може не відбуватися в тих тканинах, що інтенсивно споживають кисень, наприклад, в дихальних м'язах, які працюють зі значним перенапруженням. Коли в таких тканинах проходить екстракція з гемоглобіну навіть третьої (передостанньої) молекули кисню, то остання (четверта) молекула за нормальних умов відщеплюється найважче. У таких випадках в цих тканинах накопичуються недоокислені продукти і розвивається ацидоз, який призводить до компенсаторного зсуву кривої дисоціації гемоглобіну вправо, при цьому полегшується дисоціація кисню і від нього може відщеплюватися навіть остання, четверта, молекула кисню [14].

### **Чи завжди гіпоксемія однаково переноситься хворими з ТП?**

При бактеріальній ТП гіпоксемія часто супроводжується інтоксикацією, а при грипозній — вираженою гіпертермією. Тому в обох випадках на такі несприятливі поєднання хворі відчувають нестачу повітря і на неї реагують вираженою задишкою, тобто гіпервентиляцією. За умови порушення механічних властивостей легень (зниження комплайнсу при грипозному ГРДС; помірне зниженні комплайнсу в поєднанні з помірним чи суттєвим підвищенням резистивності ДШ), задишка при бактеріальній та вірусній ТП супроводжується значним підвищенням роботи дихання. Отже, хворі погано переносять поєднання гіпоксемії з інтоксикацією, гіпертермією, задишкою, порушенням механічних властивостей легень, і у них швидко може розвинути декомпенсація.

При COVID-19 у багатьох хворих патогенез легеневого ушкодження на початку розвивається по судинно-тромботичному типу без значного порушення легеневої механіки (L-тип) [15]. При цьому першими патофізіологічними змінами є перерозподіл кровотоку та розвиток порушень вентиляційно-перфузійних співвідношень. Помірна гіпоксія викликає помірно виражену задишку, при нормальному, або майже нормальному легеневому комплайнсі та помірно вираженому шунтуванні задишка супроводжується суттєвим збільшенням  $DO$  та зниженням  $PaCO_2$ . Збільшені величини  $DO$  призводять до подразнення в легенях так званих рецепторів розтягування (stretch receptors) і активується рефлекс Герінга-Бреєра — виникнення відчуття дихального комфорту та зниження частоти дихання. В поєднанні з гіпокапнією (іноді вираженою гіпокапнією), це компенсує властиве для гіпоксемії відчуття браку повітря, тому при COVID-19 багато хворих на гіпоксію не відповідають задишкою і в них немає вираженого дискомфорту. Деякі автори описують цей феномен під терміном «щасливої гіпоксії» (happy hypoxia), але зазначають що при COVID-19 після періоду відносного комфорту стан хворих може критично погіршитися за короткий час і визначити, коли це станеться дуже важко [20, 21].

### **Чи можуть гіпоксія та гіпоксемія сприяти ушкодженню легень?**

Багато досліджень приділяли увагу ушкодженню легень при висотній гіпоксії у людей або експериментальній гіпоксії, пов'язаній з вдиханням газової суміші з низьким вмістом кисню [10, 22, 23]. Основними патогенетичними ланками ушкодження легень були надмірна гіпоксична вазоконстрикція, що проявлялася легеневою гіпертензією, а також так званий гіпоксичний набряк легень [10]. При ТП, навпаки, хворі вдихають високу, або занадто високу концентрацію кисню, а в патогенезі гіпоксемії (передусім низькі  $P_{aO_2}$  та  $SaO_2$ ) головну роль відіграє шунтування крові [4]. Разом із тим, в ділянках пневмонічної консолідації існують передумови для гіпоксичного ушкодження легень. Оскільки, за визначенням, в ділянку консолідації повітря не поступає взагалі, то кисень для підтримки структурної цілісності легеневої тканини, а також для її відновлення в цю ділянку може надходити лише з крові. Артеріальна кров в невеликій кількості надходить по бронхіальним артеріям лише до дрібних бронхів, а до легеневої паренхіми вона взагалі не надходить. Хоча легенева паренхіма інтенсивно кровопостачається венозною кров'ю з системи легеневої артерії, але в ділянці пневмонічної консолідації може спрацьовувати гіпоксична вазоконстрикція і величина кровотоку може знижуватися в декілька разів. Крім того, сатурація венозної крові при ТП може значно знижуватися і нерідко вона нижча за 50 %. При COVID-19 існує додатковий фактор зниження легеневого кровотоку, який відсутній при бактеріальних та грипозних ТП — тромбоз дрібних легеневих судин, який може бути достатньо вираженим та клінічно значимим [7]. Іншим фактором додаткового зменшення легеневого кровотоку є ятрогенне підвищення тиску в дихальних шляхах за рахунок високого ПТКВ. Навіть дуже високі величини ПТКВ не в змозі розкрити ділянку пневмонічної консолідації. В той же час, надмірно високий тиск суттєво зменшує притік крові в цю ділянку, яка й до цього була ішемізована. Таким чином, якщо до легеневої паренхіми надходить значно менше крові, і ця венозна кров сильно десатурована, тобто несе в собі значно менше кисню ( $SvO_2 < 50\%$ ), то створюються вагомні передумови для вираженої гіпоксії в самій ділянці консолідації легень [14].

Чи не єдиний ефективний фізіологічний захисний механізм при гіпоксичному ураженні ділянки легень з пневмонічною консолідацією, який дає змогу зберегти її структурну цілісність — це значне послаблення рефлексу гіпоксичної вазоконстрикції. Той факт, що в ділянці враженої пневмонією гіпоксична вазоконстрикція не спрацьовує, більшість клініцистів сприймають як негативний, тому що це супроводжується збільшенням шунтування та зниженням  $P_{aO_2}$  та  $SaO_2$ . Разом із тим, такий компроміс між системною сатурацією та кровотоком в ураженій ділянці легень створює передумови для відновлення її структурної цілісності, з наступною функціональною активністю [10, 24].

### **Чи корелює ступінь тяжкості гіпоксемії з прогнозом?**

Багато дослідників наводять і аналізують дані про частоту і ступінь тяжкості гіпоксемії при бактеріальних

та вірусних пневмоніях, в тому числі і при COVID-19 [25, 26]. Разом із тим, якісних клінічних досліджень, які вказують на критичні рівні гіпоксемії та її тривалість, що асоціюються з несприятливими результатами, зовсім не багато [26, 27]. Це пов'язано з тим, що у багатьох практичних лікарів існує переконання у тому, що будь-яка гіпоксемія повинна швидко та агресивно лікуватися і дослідження природнього перебігу гіпоксемії неетичні. З іншого боку, гіпоксемію іноді лікують занадто агресивно, і в деяких дослідженнях та їх метааналізі визначають: чи ризики від такого агресивного лікування гіпоксемії можуть бути виправданими, чи обґрунтовано підтримання так званої «пермісивної гіпоксемії» [28, 29]. Хоча остаточних рівнів сатурації, які могли б слугувати критерієм для початку оксигенотерапії, а при яких гіпоксемію слід вже корегувати агресивніше все ще не визначено, більшість авторів погоджується у тому, що корекцію слід розпочинати якомога раніше і моніторинг ефективності цієї корекції повинен бути якомога ретельнішим.

### **Задишка, самовикликане ушкодження легень, гіпокапнія.**

#### **Чи може задишка при ТП хоча б частково компенсувати порушення газообміну при диханні повітрям?**

Задишка супроводжується збільшенням частоти дихання (ЧД) та величини дихального об'єму (ДО), що призводить до прогресивного збільшення хвилинної альвеолярної вентиляції, і зниженням парціальної напруги вуглекислого газу в альвеолярному повітрі ( $P_A CO_2$ ). Зниження тиску одного газу в альвеолі супроводжується підвищенням тиску інших газів. Якщо за нормальних умов  $P_A CO_2$  приблизно 40 мм рт. ст., а  $P_A O_2$  приблизно 105 мм рт. ст., то при вираженій гіпервентиляції  $P_A CO_2$  може бути вже не 40, а всього 20 мм рт. ст. При цьому в альвеолі на ту ж величину (20 мм рт. ст.) сумарно зростають тиски азоту (на 15 мм рт. ст.) та кисню (на 5 мм рт. ст.). Чи буде підвищення  $P_A O_2$  на 5 мм рт. ст. супроводжуватися аналогічним підняттям артеріального  $P_{aO_2}$ , залежить від стану порушення дифузії кисню, а також від величини шунтування крові. Тому, виражена гіпервентиляція може більше проявлятися вираженим зростанням спорідненості кисню до гемоглобіну (за рахунок розвитку респіраторного алкалозу), радше ніж прямим підвищенням  $P_{aO_2}$  внаслідок підняття  $P_A O_2$  на 5 мм рт. ст. [14]. Таке зростання спорідненості Hb до  $O_2$  може мати певне позитивне клінічне значення у відношенні швидшого приєднання кисню в легенях, та можливо більш значимі негативні ефекти погіршення віддачі гемоглобіном кисню у тканинах. Так, при вираженій гіпоксемії (наприклад при  $SpO_2$  80 %) спорідненість гемоглобіну до кисню вже не така висока (вертикальний сегмент кривої дисоціації) як при  $SpO_2 > 90\%$  (горизонтальний сегмент), тому гіпервентиляція може підвищувати цю спорідненість і, тим самим, підвищувати  $SpO_2$ . З огляду на численні негативні прояви як вираженої гіпоксемії, так і вираженої гіпервентиляції, скористатися цими незначними потенційними перевагами в клінічних умовах практично неможливо.

**Чи може задишка, що супроводжується збільшенням ДО призвести до розкриття нестабільних альвеол і залучення їх до газообміну?**

У деяких клініцистів все ще існує переконання, що глибоке дихання та великі величини ДО можуть розкрити ателектази і залучити до газообміну попередньо ателектазовані ділянки легень. Щодо розкриття мікроателектазів, то глибокі вдихи певною мірою можуть розкривати нестабільні альвеоли, але на видиху вони знову закриваються. Таке циклічне розкриття альвеол на вдиху та їх спадіння є одним з основних та найбільш вивчених механізмів ушкодження легень [30]. Оскільки при спонтанному диханні вдих коротший ніж видих, то навіть при глибокому вдиху у відкритому стані альвеоли перебувають вкрай короткий час і якогось значимого поліпшення газообміну не відбувається. Якщо б пацієнт, що дихає самостійно, міг би вдихати і затримувати на вдиху повітря, потім на короткий час видихав і знову вдихав та затримував дихання на вдиху, то розкриття альвеол було б тривалішим і поліпшення газообміну могло б бути більш вираженим. Проте при гіпоксемії та пов'язаній з нею задишці, хворому важко утримати такий тип дихання, тому клінічне значення тривалішого утримання вдиху не відоме і публікацій щодо ефективності цього метода поки що немає.

**На скільки зростає робота дихання під час задишки?**

Спробуємо змодельовати ситуацію, коли під час задишки внаслідок гіпоксемії ЧД, ДО, резистивність та еластичність зростають помірно — на 50 % (в 1,5 разів). При цьому робота дихання і енергетична ціна дихання зростають в 5 разів. А якщо всі показники зростуть на 75 %, то робота дихання вже зростає вже більше ніж у 9 разів. З урахуванням можливої недостатності перфузії дихальних м'язів, з недостатністю забезпечення їх киснем і частковим переходом їх метаболізму на анаеробний гліколіз, можна стверджувати, що зростання енергетичної ціни дихання може бути ще вищим. Це вказує на те, що одночасне прогресування задишки та порушень механічних властивостей легень несе в собі ризики розвитку дихального виснаження та зриву компенсаторних можливостей системи зовнішнього дихання [31].

**Від чого залежить самовикликане ушкодження легень (self-inflicted lung injury) під час надмірної задишки?**

Основними факторами, що ушкоджують легені під час задишки, є їх перерозтягнення від надмірної величини ДО, а також набряк легень, що розвивається внаслідок негативного тиску в плеврі і прилеглих до неї альвеолах при надмірних інспіраторних зусиллях. Термін самовикликане ушкодження легень увійшов в клінічну практику всього декілька років тому і описує якраз ушкодження легень, викликане надмірними інспіраторними зусиллями. Чим більші величини ДО та негативно-го інтраплеврального тиску — тим більше і швидше ушкоджуються легені. Клінічними проявами, надмірних інспіраторних зусиль, є підвищення частоти і глибини дихання, участь в акті дихання допоміжних інспіраторних м'язів, а також втягнення яремних та надключичних ямок, а іноді і міжреберних проміжків [32-34].

**Від чого залежить величина ДО при ТП?**

Дихальний центр пацієнта, що розташований в довгастому мозку, формує бажану величину ДО і його зростання найбільшою мірою стимулюється при ацидозі, гіперкапнії, гіпоксемії, болю, страху. Іншими факторами є температура, метаболіти, недосипання, психомоторне збудження, делірій, пропріорецепція від стреч-рецепторів в легенях та рецепторів в скелетних м'язах кінцівок тощо [14, 35]. Таким чином, при ТП існує ціла низка факторів, які сприяють тому, що дихальний центр хоче (програмує) завищені величини ДО. Реальний ДО залежить не тільки від бажання пацієнта, а й від можливостей дихальних м'язів продихнути резистивний опір ДШ та еластичний опір легень та грудної клітки.

**Від чого залежить величина негативного тиску в плеврі під час задишки?**

Інтенсивність респіраторного драйву (задишки) залежить перед усім від співвідношення (різниці) між тим ДО, який дихальний центр запланував вдихнути, і тим ДО, який дихальним м'язам вдається продихнути через підвищені величини резистивного опору ДШ, та еластичного опору системи легень/грудна клітка. Тобто, чим більший ДО хворий запланував вдихнути, чим сильніші м'язи — тим більші дихальні зусилля він реалізує. Якщо резистивність і комплайнс не підвищені, то ці зусилля будуть реалізуватися саме у надмірно великому ДО. Але якщо обструктивний чи рестриктивний компоненти порушення механічних властивостей легень виражені надмірно, то ДО може бути не збільшеним, натомість виникає значний негативний тиск в плевральній порожнині та альвеолах, що прилягають до неї [34].

**Чому на спонтанному диханні при великих величинах ДО можуть ушкоджуватися легені? Які саме ділянки легень ушкоджуються найбільше?**

За нормальної розтяжності легень та за відсутності в них нерівномірностей (відсутні як ділянки надмірної аерації, так і спадіння) навіть глибокий вдих (ДО 15-20 мл/кг) не призводить до будь-якого збільшення об'єму альвеол. Цей факт встановлено при проведенні прижиттєвої мікроскопії альвеол, проведеної під час торакальних операцій. В протипагу цьому, навіть при незначних нерівномірностях аерації легень на межі альвеол, що спалися, та відкритих виникає видиме перерозтягнення останніх на висоті вдиху. Більше того, це перерозтягнення може проявлятися навіть при помірно-збільшених величинах ДО — 10-15 мл/кг, і з часом травматизація альвеол від такого перерозтягнення наростає, і ці альвеоли в решті решт спадаються. При цьому, на межі вже перебувають нові, попередньо-інтактні альвеоли, і вони за тим же механізмом спочатку перерозтягнюються, а потім ушкоджуються. Поміж інших, найбільший ризик ураження спостерігається в нижньо-базальних відділах легень, тих що розташовані ближче до діафрагми. Коли хворий перебуває в горизонтальному положенні — в них накопичується найбільше рідини тому ці ділянки найбільш схильні до спадіння, а з іншого боку при активному скороченні діафрагми в цих ділянках може виникати найбільше перерозтягнення [36].

Таким чином, при ТП завжди існують ділянки спадіння альвеол, а з ними і ті, що перебувають на межі з ділянками відкритих легень і можуть перерозтягуватися на висоті вдиху. Тому уникати збільшених ДО (понад 8 мл/кг) слід не тільки при проведенні інвазивної МВ, але і при проведенні НІВ, чи на спонтанному диханні. Як вже зазначалось, респіраторний драйв підвищений у більшості хворих з ТП, а деяких — значно підвищений, тому досягнути «помірності» в глибині вдиху таких хворих вкрай складно, а в деяких випадках і не можливо [33, 34, 36].

**Чому при значному негативному інтраплевральному тиску на вдиху ушкоджуються легені і які ділянки ушкоджуються найбільше?**

У разі надмірних інспіраторних зусиль, що проявляються активним скороченням діафрагми у хворих з підвищенням як резистивного, так і еластичного опору, значно зростає негативний тиск в плеврі і прилеглих до неї альвеолах. Цей негативний тиск супроводжується високими значеннями транспульмонального тиску, а також фільтраційного тиску в легеневиx капілярах і сприяє пропотіванню рідини в альвеоли та прогресуванню їх ушкодження. Як і у випадку з перерозтягненням легень внаслідок нерівномірності їх аерації, від негативного тиску найбільше ушкоджується ділянки легень, що прилягають до діафрагми [36].

**Як змінюється динаміка  $PaCO_2$  під час задишки і яке прогностичне значення цих змін?**

У відповідь на резистентну до оксигенотерапії гіпоксемію тяжка НП завжди супроводжується вираженою задишкою. Задишка може бути настільки вираженою, що незважаючи на шунтування крові, парціальна напруга вуглекислого газу знижується як в артеріальній крові ( $PaCO_2 < 30$  мм рт. ст.), так і в повітрі наприкінці видиху ( $EtCO_2 < 25$  мм рт. ст.).

Виразена гіпокапнія супроводжується виникненням низки як легеневиx, так і системних несприятливих ефектів. Серед легеневиx можна виділити підвищення проникності легеневиx капілярів та зниження легеневого комплайнсу, що виникають вторинно (за механізмами, описаними вище) та посилюють ступінь легеневого ушкодження. Серед системних ефектів слід зазначити алкалоз та зсув кривої дисоціації гемоглобіну вліво, а також вазоконстрикцію мозкових судин, що може проявлятися ішемією мозку.

У випадках коли у пацієнта наростає тяжкість стану, він вже не може стримувати свій респіраторний драйв і  $PaCO_2$  прогресивно знижується ( $< 30$  мм рт. ст.), ступінь вираженості гіпокапнії може корелювати з несприятливим прогнозом [37, 38, 39]. Іншими словами, при несприятливому перебігу захворювання виражена та надмірна задишка неодмінно призводить спочатку до перерозтягнення легень надмірними величинами дихального об'єму, а в подальшому і до дихального виснаження. Дихальне виснаження наприкінці проявляється зменшенням глибини дихання, появою асинхронного скорочення діафрагми та міжреберних м'язів, при цьому гіпокапнія змінюється на нормокапнію. В решті решт, все закінчується патологічним, а потім і агональним типом дихання, що проявляється вже гіперкапнію ( $PaCO_2 > 45$

мм рт. ст.). У літніх людей задишка може бути менш виражена і вираженої початкової гіпокапнії може не спостерігатися. Варіабельність показника  $PaCO_2$  обумовлює відсутність цього показника серед критеріїв діагностики пневмонії.

**Чи варто об'єднувати синдроми гіпоксемії та компенсаторної гіпервентиляції в діагноз «дихальна недостатність» (ДН) та намагатися встановити її ступінь?**

Хоча в Україні багато лікарів традиційно використовують термін ДН, і навіть виносять його в діагноз на титул історії хвороби, в розвинених країнах його практично не застосовують. Деякі лікарі (переважно дитячі анестезіологи) намагаються визначити ще й ступінь тяжкості ДН (в межах I, II, III), а також її варіант за класифікаціями, розробленими в переважній більшості в 1970-ті роки. Проблеми з встановленням діагнозу ДН і особливо її тяжкості полягають в відсутності чітких критеріїв, суб'єктивізм та відсутності повторюваності результатів (в одного хворого при його обстеженні різними лікарями). Англомовний термін respiratory failure перекладається скоріше як «неспроможність дихати» і означає вже тяжкий ступінь ДН. На ступені I, II, III тяжкості respiratory failure теж вже давно не розділяють [40]. Маючи змогу широко застосовувати аналіз газового складу артеріальної крові, за кордоном визначають ступінь гіпоксемії (точніше, ніж з використанням пульсоксиметру) та ступінь вираженості гіпокапнії (якщо ще спостерігається), компенсаторної задишки або гіперкапнії у разі «дихального виснаження». Крім того, рівень лактату, рН крові та дефіцит основ вказують на ступінь декомпенсації дихальних розладів. По результатам  $PaO_2$  та концентрації кисню на вдиху розраховують найбільш інформативний показник  $PaO_2/FiO_2$  який є чітким критерієм встановлення діагнозу ГРДС та його 3-х ступенів тяжкості [16].

В наших умовах, при відсутності можливості проведення аналізу газового складу крові, орієнтуються хоча б на поєднання пульсоксиметрії з капнографією. За відсутності капнографії, слід сконцентруватися на визначенні частоти та глибини дихання, ступеню участі в акті дихання допоміжних дихальних м'язів, ступеню втягання податливих ділянок легень на вдиху тощо. Рентгенографія чи комп'ютерна томографія органів грудної клітки дають інформацію про ступінь ушкодження легеневої паренхіми, та відповідно, про ступінь порушення механічних властивостей легень. Як вже зазначалося вище, у деяких пацієнтів виражена гіпоксемія може супроводжуватися помірними порушеннями самопочуття та мало вираженою задишкою, тоді як у інших, на фоні помірної гіпоксемії, але більш виражених порушень механічних властивостей легень, ступінь задишки може бути значно більш вираженою. Виходячи з різноплановості порушень газообміну та механічних властивостей легень, а також індивідуальністю відповіді організму хворого на них, спроба об'єднати всі ці порушення в 3 ступені тяжкості ДН радше приведе до втрати важливої інформації, ніж полегшать роботу лікаря чи принесуть користь хворому, проте, можуть бути аргументом до юридичних позовів.

## Висновки

1. Гіпоксемія характерна для бактеріальних та вірусних пневмоній, а її ступінь багато в чому відображає ступінь тяжкості пневмонії та прогноз захворювання.
2. Гіпоксична вазоконстрикція є дієвим методом зменшення величини внутрішньо-легеневого шунтування, але при ТП вона спрацьовує не повною мірою.
3. Задишка — найбільш частий прояв гіпоксемії при ТП, несе в собі цілий ряд ризиків та ускладнень, пов'язаних, передусім, зі збільшенням ДО та виникненням негативного інтраплеврального тиску.

## ЛІТЕРАТУРА

1. 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus), Centers of Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html>
2. Johns Hopkins University COVID-19 Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Tobin MJ. Why physiology is critical to the practice of medicine: a 40-year personal perspective. *Clin Chest Med.* 2019;40:243–257
4. Light R, et al. Pulmonary Pathophysiology of Pneumococcal Pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1999;14(3):218–226.
5. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Update '96 on pulmonary gas exchange pathophysiology in pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1996;11(1):3–12.
6. Raimondi GA. Intercambio gaseoso en el síndrome de dificultad respiratoria aguda Gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Medicina (B Aires).* 2003;63(2):157–164.
7. Lang M, et al. Hypoxaemia Related to COVID-19: Vascular and Perfusion Abnormalities on Dual-Energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30367-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30367-4.
8. Bauer TT, Ewig S, Arne C, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Pneumonia: A Comprehensive Review of Clinical Data, *Clinical Infectious Diseases*, 2006;43:748–756. Available at: <https://doi.org/10.1086/506430>
9. Dunham-Snary KJ, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *CHEST*, 2017;151(1):181–192
10. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367–520
11. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1463–1478.
12. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res.* 2020;52(5):257–263. doi:10.1055/a-1155-0501
13. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres PMID: 32305740.
14. Bartlett, Robert H. *Critical Care Physiology*. 1st ed., Little, Brown. 1996.
15. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. Covid-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
16. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
17. Mehta C, Mehta Y. Management of refractory hypoxemia. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(1):89–96. doi:10.4103/0971-9784.173030
18. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med.* 2018;141:150–158. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.030
19. Neil R MacIntyre. Tissue Hypoxia: Implications for the Respiratory Clinician. *Respiratory Care Oct 2014;59(10):1590–1596; DOI: 10.4187/respcare.03357*
20. Farkas J. PulmCrit — Understanding happy hypoxemia physiology: how COVID taught me to treat pneumococcus. 2020. <https://emcrit.org/pulmcrit/happy-hypoxemia-physiology/>
21. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. *Science.* 2020;368(6490):455–456. doi:10.1126/science.368.6490.455
22. Boussuges A, Molenat F, Burnet H, et al. Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:264–270.
23. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169–177.
24. Sommer N, Strielkov I, Pak O, Weissmann N. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Respir J.* 2016;47(1):288–303. doi:10.1183/13993003.00945-2015
25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
26. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191721. doi:10.1371/journal.pone.0191721
27. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Children's Oxygen Administration Strategies Trial (COAST): A randomised controlled trial of high flow versus oxygen versus control in African children with severe pneumonia. *Wellcome Open Res.* 2018;2:100. doi:10.12688/wellcomeopenres.12747.2
28. Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(11):999–1008. doi:10.1056/NEJMoa1916431

4. Виражена гіпокапнія, що часто супроводжує задишку при тяжкій ТП, може призводити до зсуву кривої дисоціації гемоглобіну та інших несприятливих як легеневих, так і системних ефектів і асоціюється з несприятливими результатами лікування.
5. Ефективна корекція гіпоксемії та зменшення вираженості задишки створюють передумови для зменшення тяжкості численних несприятливих ефектів цих станів та поліпшення результатів лікування.

## REFERENCES

1. 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus), Centers of Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html>
2. Johns Hopkins University COVID-19 Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Tobin MJ. Why physiology is critical to the practice of medicine: a 40-year personal perspective. *Clin Chest Med.* 2019;40:243–257
4. Light R, et al. Pulmonary Pathophysiology of Pneumococcal Pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1999;14(3):218–226.
5. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Update '96 on pulmonary gas exchange pathophysiology in pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1996;11(1):3–12.
6. Raimondi GA. Intercambio gaseoso en el síndrome de dificultad respiratoria aguda Gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Medicina (B Aires).* 2003;63(2):157–164.
7. Lang M, et al. Hypoxaemia Related to COVID-19: Vascular and Perfusion Abnormalities on Dual-Energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30367-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30367-4.
8. Bauer TT, Ewig S, Arne C, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Pneumonia: A Comprehensive Review of Clinical Data, *Clinical Infectious Diseases*, 2006;43:748–756. Available at: <https://doi.org/10.1086/506430>
9. Dunham-Snary KJ, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *CHEST*, 2017;151(1):181–192
10. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367–520
11. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1463–1478.
12. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res.* 2020;52(5):257–263. doi:10.1055/a-1155-0501
13. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres PMID: 32305740.
14. Bartlett, Robert H. *Critical Care Physiology*. 1st ed., Little, Brown. 1996.
15. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. Covid-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
16. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
17. Mehta C, Mehta Y. Management of refractory hypoxemia. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(1):89–96. doi:10.4103/0971-9784.173030
18. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med.* 2018;141:150–158. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.030
19. Neil R MacIntyre. Tissue Hypoxia: Implications for the Respiratory Clinician. *Respiratory Care Oct 2014;59(10):1590–1596; DOI: 10.4187/respcare.03357*
20. Farkas J. PulmCrit — Understanding happy hypoxemia physiology: how COVID taught me to treat pneumococcus. 2020. <https://emcrit.org/pulmcrit/happy-hypoxemia-physiology/>
21. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. *Science.* 2020;368(6490):455–456. doi:10.1126/science.368.6490.455
22. Boussuges A, Molenat F, Burnet H, et al. Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:264–270.
23. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169–177.
24. Sommer N, Strielkov I, Pak O, Weissmann N. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Respir J.* 2016;47(1):288–303. doi:10.1183/13993003.00945-2015
25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
26. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191721. doi:10.1371/journal.pone.0191721
27. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Children's Oxygen Administration Strategies Trial (COAST): A randomised controlled trial of high flow versus oxygen versus control in African children with severe pneumonia. *Wellcome Open Res.* 2018;2:100. doi:10.12688/wellcomeopenres.12747.2
28. Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(11):999–1008. doi:10.1056/NEJMoa1916431

29. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693–1705. doi:10.1016/S0140-6736(18)30479-30483.
30. Cipulli F, Vasques F, Duscio E, et al. Atelectrauma or volutrauma: the dilemma. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1258–1264. doi:10.21037/jtd.2018.02.71
31. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*. Springer: Berlin, Heidelberg. 2006
32. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, et al. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(9):1014–1023. doi:10.23736/S0375-9393.19.13418-9
33. Patel BK, Wolfe KS, Hall JB, et al. A Word of Caution Regarding Patient Self-inflicted Lung Injury and Prophylactic Intubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):936. doi:10.1164/rccm.201702-0410LE
34. Arnal JM, Chatburn R. Paying attention to patient self-inflicted lung injury. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(9):940–942. doi:10.23736/S0375-9393.19.13778-9
35. Nishino T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2011;106(4):463–474. <https://doi.org/10.1093/bja/aer040>
36. Dries DJ, Marini JJ. The tidal volume fix?. *J Thorac Dis*. 2019;11(9):S1279–S1283. doi:10.21037/jtd.2019.04.107
37. Mazzara JT, Ayres SM, Grace WJ. Extreme hypocapnia in the critically ill patient. *Am J Med*. 1974;56(4):450–456. doi:10.1016/0002-9343(74)90475-6
38. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill—too little of a good thing? *Lancet*. 1999;354(9186):1283–1286. doi:10.1016/S0140-6736(99)02388-0
39. Marhong J, Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing?. *Respir Care*. 2014;59(10):1597–1605. doi:10.4187/respcare.03405
40. Бойко ДМ, Бойко МГ. Дихальна недостатність питання діагностики та класифікації. *Мир медицини та біології*, 2008;5(1):104–110.
29. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693–1705. doi:10.1016/S0140-6736(18)30479-30483.
30. Cipulli F, Vasques F, Duscio E, et al. Atelectrauma or volutrauma: the dilemma. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1258–1264. doi:10.21037/jtd.2018.02.71
31. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*. Springer: Berlin, Heidelberg. 2006
32. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, et al. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(9):1014–1023. doi:10.23736/S0375-9393.19.13418-9
33. Patel BK, Wolfe KS, Hall JB, et al. A Word of Caution Regarding Patient Self-inflicted Lung Injury and Prophylactic Intubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):936. doi:10.1164/rccm.201702-0410LE
34. Arnal JM, Chatburn R. Paying attention to patient self-inflicted lung injury. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(9):940–942. doi:10.23736/S0375-9393.19.13778-9
35. Nishino T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2011;106(4):463–474. <https://doi.org/10.1093/bja/aer040>
36. Dries DJ, Marini JJ. The tidal volume fix?. *J Thorac Dis*. 2019;11(9):S1279–S1283. doi:10.21037/jtd.2019.04.107
37. Mazzara JT, Ayres SM, Grace WJ. Extreme hypocapnia in the critically ill patient. *Am J Med*. 1974;56(4):450–456. doi:10.1016/0002-9343(74)90475-6
38. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill—too little of a good thing? *Lancet*. 1999;354(9186):1283–1286. doi:10.1016/S0140-6736(99)02388-0
39. Marhong J, Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing?. *Respir Care*. 2014;59(10):1597–1605. doi:10.4187/respcare.03405
40. Boyko DM, Boyko MH. *Dykhalna nedostatnist: pytannya diagnostyky ta klasyfikatsiyi* (Respiratory failure is a matter of diagnosis and classification). *Myr medytsyny i biologii*. 2008;5(1):104–110.