

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА

Для ординаторов по специальности - терапия

ТЕМА: ПУЛЬСОКСИМЕТРИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Разработчик: д.м.н. О.В. Гришин

Методическая разработка «Пульсоксиметрия у взрослых» посвящено практическим аспектам пульсоксиметрии. Пульсоксиметрия – это фотоплетизмографический метод определения частоты сердечных сокращений и процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови. Метод позволяет объективно оценивать артериальную гипоксемию, поэтому может использоваться в функциональной диагностике и в повседневной практике врачей-интернистов любой специализации. Особое внимание уделено точности измерений и референсным значениям показателей пульсоксиметрии. Здесь же рассматривается функциональное значение пульсоксиметрии. Несколько разделов посвящено практическим вопросам: интерпретации результатов пульсоксиметрии в диагностике артериальной гипоксии, в дифференциальной диагностике одышки, диагностическому значению феномена десатурации. Один из разделов посвящён значению пульсоксиметрии при вирусной пневмонии COVID-19.

Введение. Пульсоксиметрия является объективным методом оценки артериальной гипоксемии. Учитывая возможность многократных повторных измерений и даже постоянную запись показателей SpO_2 , пульсоксиметрия является полезным инструментом в функциональной диагностике артериальной гипоксемии. Референсным значением для SpO_2 является уровень 95 %. Пульсоксиметрия может использоваться не только в практике интенсивной терапии, но и в повседневной практике врачей-интернистов любой специализации для своевременной оценки состояния функции внешнего дыхания и кровообращения. Пульсоксиметрия может использоваться в функциональной диагностике для выявления скрытой гипоксемии по десатурации, то есть снижению SpO_2 на 2 и более % при легких кратковременных физических нагрузках.

Глава 1. История и методика пульсоксиметрии

Первая попытка пульсоксиметрии относится к 1874 г., когда Вирорд обнаружил, что луч красного света, проходя через кисть руки, ослабевает после наложения жгута. В 1940 г. Милликаном в Кембридже сконструирован гемоксиметр для диагностирования гипоксии у пилотов. Приборы были громоздкими, так как свет нужной волны получали с помощью светофильтров. В 1972 г. японский инженер Т. Аояги разработал метод регистрации поглощения света при пульсации артерий. Первый прибор был выпущен в 1975 году корпорацией Nihon Kohden, но в качестве источника света по-прежнему был светофильтр.

В 1977 году корпорация MINOLTA выпустила пульсоксиметр, в котором световой поток передавался к датчику по световолоконному кабелю. Затем американский исследователь С. Вилбер создал легкий и компактный ушной датчик со светодиодами, применив для калибровки и обработки данных микропроцессор и, самое главное, разработал и запатентовал алгоритм расчета насыщения кислородом крови (SpO_2). Объединение принципа Аояги и полупроводниковых технологий позволило Вилберу создать современный пульсоксиметр (компания BIOX). Вскоре пульсоксиметрию признали самым полезным методом мониторинга в анестезиологии и интенсивной терапии. К 1990 г. приборы выпускали, более 30 фирм [1, 2].

Оксигемоглобин (HbO_2) и восстановленный гемоглобин (Hb) поглощают свет в разных частях спектра по-разному. Они имеют разный коэффициент поглощения, который характеризует способность поглощать падающее на него излучение. Эмпирически, были подобраны частоты, длины волн в которых это различие максимально. Этому условию удовлетворяют красная и ближняя инфракрасная области спектра излучения. При длине волны излучения в диапазоне 650-700 нм (красная область) восстановленный гемоглобин поглощает примерно в 10 раз больше света, чем оксигемоглобин, а на волне 850-940 нм (инфракрасная область) - поглощение оксигемоглобина больше, чем гемоглобина (Рис. 1).

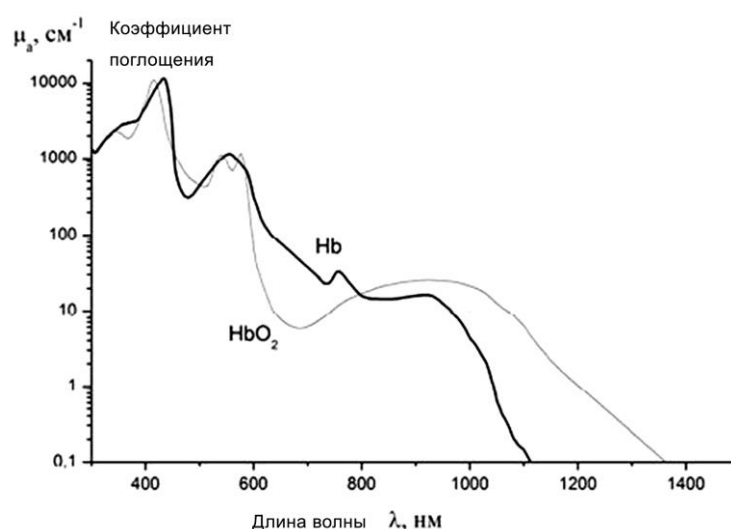


Рис. 1. Зависимость поглощения света от длины волны излучения для различных форм гемоглобина: HbO_2 – оксигемоглобин, Hb – восстановленный гемоглобин (взято из Крепс Е. Оксигеометрия. – М.: Медицина, 1978, 212 с.).

В соответствии с современной методикой через участок или объем ткани пропускаются два луча света 650 и 940 нм. Проходя через ткани, свет от этих источников поглощается пропорционально, во-первых, коэффициенту затухания (рис. 2), а во-вторых, массе оксигемоглобина и гемоглобина. Фотоприемник фиксирует энергию непоглощенного

света, а разность между энергией источника и фотоприемника позволяет рассчитать соотношение массы оксигемоглобина и массы гемоглобина.

Согласно закону Бугера–Ламберта–Бера величина поглощения света пропорциональна толщине слоя поглощающего вещества, то есть объема крови, проходящего через исследуемый участок тканей. Сужение и расширение сосудов при артериальной пульсации вызывают соответствующее изменение амплитуды сигнала, получаемого с выхода фотоприемника [2, 3].

Измерение поглощения света производится в моменты систолического выброса, то есть в моменты максимума амплитуды сигнала датчика для двух длин волн излучения. Как уже говорилось выше, для этой цели в датчике используются два источника излучения с различными спектральными характеристиками. Для определения оксигенации крови в рабочей области датчиков должны быть участки тканей, содержащие артериальные сосуды и артериолы. В этом случае сигналы с фотоприемников включают две составляющие: пульсирующую компоненту артериальной крови (Рис. 2, «А») и постоянную “базовую” составляющую (рис. 2 «В»), которая включает компоненты венозной крови, кожи и других тканей исследуемого участка. Расчет сатурации проводится в момент систолического выброса, так как на вершине систолы удастся наиболее точно определить процент содержания (сатурацию) оксигемоглобина в артериальной крови [4]. При этом изменение поглощения пульсового потока артериальной крови, регистрируемого с использованием источника инфракрасного или светового излучения и фоторезистора или фототранзистора, называется фотоплетизмограммой.

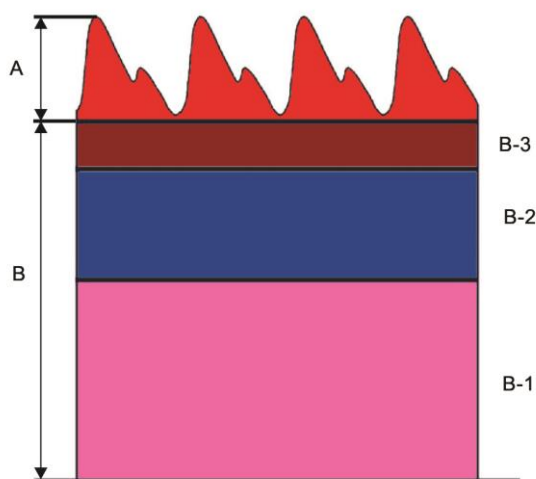


Рис. 2. Поглощение световых потоков тканями (кривая фотоплетизмограммы инвертирована). А – изменяющееся поглощение пульсирующей артериальной кровью. В – постоянное поглощение: В-1 – тканями, кожей и костями, В-2 – венозной кровью, В-3 – постоянным объемом артериальной крови

Глава 2. Точность измерения насыщения крови кислородом

Прямое измерение насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови принято обозначать SaO_2 , измеренное с помощью чрескожного пульсоксиметрии – SpO_2 . Каждый производитель пульсоксиметров разрабатывает свою собственную калибровочную кривую, по которым рассчитывается показатель SpO_2 . Калибровка измеренных сигналов фотоплетизмографии выполняется эмпирически для каждого типа коммерческого пульсоксиметрического датчика, используя измерение SaO_2 «in vitro» в экстрагированной артериальной крови [5]. Кроме того, проводятся исследования на добровольцах с применением дыхания гипероксическими и гипоксическими смесями. Полученные данные подвергаются математической обработке для получения калибровочных кривых. Запатентованная калибровочная кривая создается путем наилучшего соответствия данных SpO_2 с измеренными данными в пределах заданной точности.

Производители пульсовых оксиметров обычно заявляют о точности $\pm 2\%$, оцениваемой по стандартному отклонению (SD), которое получают при сравнении SpO_2 и SaO_2 , измеренных одновременно у здоровых людей или «in vitro» [5]. Однако SD в $\pm 2\%$ отражает ожидаемую ошибку 4% (две SD), что соответствует погрешности до 4%, о которой сообщается в клинических исследованиях [4, 5]. Это относится к систематической ошибке пульсоксиметров. При этом, воспроизводимость измерений, как правило, находится в пределах 1-2 %. Таким образом, пульсоксиметр может постоянно занижать на 2 % или завышать показатели на 2 %, при этом разброс повторных измерений будет составлять около 1 %. Все это относится к области измерений SpO_2 от 80 до 100 %. При меньших значениях SpO_2 точность резко падает.

Следует отметить, что измеряемые показатели, по которым рассчитывается SpO_2 , не зависят от оптических характеристик кожи и тканей, а определяется оптическими свойствами артериального выброса крови, что обеспечивает высокую точность измерения сатурации в пульсоксиметрии. Учитывая популярность и повышение спроса на пульсоксиметры, количество производителей будет увеличиваться, что может повлиять на качество датчиков [6].

При пульсоксиметрии датчик чаще всего располагается на одном из пальцев рук, в которых исходно высокий уровень кровотока. Повышенный кровоток в пальцах необходим для поддержания температуры из-за низкого соотношения масса/площадь поверхности. Среднее напряжение кислорода (PO_2) в артериях и артериолах пальцев варьирует от 80 до 90 мм рт. ст. В таком диапазоне PO_2 насыщение оксигемоглобина варьирует в пределах от 95 до 98 % (рис. 4). Снижение SpO_2 ниже 95 % указывает на снижение PO_2 в артериальной крови пальца ниже 80 мм рт.ст. и, по существу, отражает артериальную гипоксию. Вместе

с этим снижение общего кровотока в пальце (при том же потреблении кислорода тканями) приведет к локальному снижению PO_2 (локальной артериальной гипоксемии) и, соответственно, снижению SpO_2 . Такую ситуацию можно смоделировать, подняв руку с датчиком пульсоксиметра над головой.

Глава 3. Референсные значения пульсоксиметрии

С практической точки зрения необходимо помнить, что для пульсоксиметров допускается ошибка в пределах $\pm 2\%$, то есть от min до max допустимых значений диапазон будет составлять 4% [4]. Это означает, что при измерении у одного и того же человека разные пульсоксиметры могут показывать значения в диапазоне до 4% , например, от 95% до 99% . Вместе с этим воспроизводимость у пульсоксиметров, как правило, находится в пределах $\pm 1\%$. Поэтому перед началом использования нового пульсоксиметра целесообразно его показания сравнить с уже известным и проверенным прибором. Так можно оценить систематическое отклонение и принимать это во внимание при интерпретации измерений. Обычно заметная систематическая ошибка бывает у приборов не медицинского, а бытового назначения.

В рекомендациях ВОЗ [7] по поводу референсных значений SpO_2 отмечено, что здоровый человек при дыхании воздухом на уровне моря будет иметь насыщение крови в пределах $95 - 100\%$. Анализ литературы полностью это подтверждает. В частности, в работе [8], которые провели измерение у более 6000 человек, показано, что у здоровых людей в возрасте от 1 до 80 лет на уровне моря и до высоты 1000 м вероятность значения SpO_2 ниже 95% составляет менее 3% (рис. 3). Вероятность значения SpO_2 менее 94% приближается к нулю. При этом у лиц, адаптированных к условиям проживания на возвышенности и среднегорья, средние значения SpO_2 остаются выше 95% до высоты 2000 м. Аналогичные данные можно найти в других работах с менее представительной выборкой взрослых и детей [9, 10].

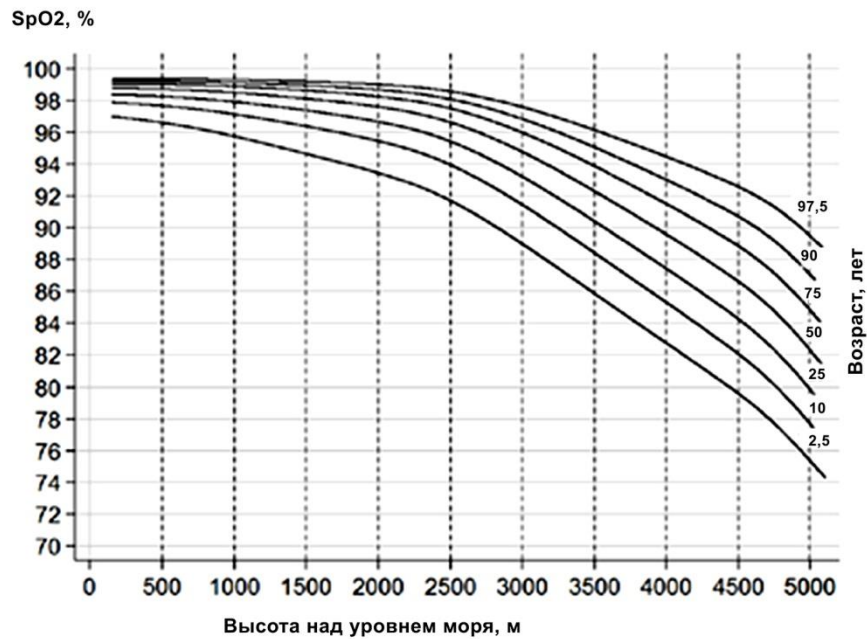


Рис. 3. Средние значения (мода, 50-й перцентиль) и разброс результатов измерения SpO₂ на разных высотах над уровнем моря у здоровых людей от 1 года до 80 лет, постоянно проживающих в местности проведения измерений [8].

Глава 4. Функциональное значение пульсоксиметрии

Пульсоксиметрия – это фотоплетизмографический метод определения частоты сердечных сокращений и процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови. Насыщение крови кислородом в основном определяется напряжением кислорода и в меньшей степени другими параметрами, например, pH, температура, напряжения CO₂ в крови и др. (рис. 4). Пульсоксиметрия – это пока единственный широко доступный метод, по которому можно косвенно оценить ключевой и жизненно важный показатель – напряжение кислорода в артериальной крови – PaO₂ [11]. Именно PaO₂ определяет масс перенос кислорода из артериальной крови в митохондрии клеток. Масс перенос кислорода (oxygen mass transport) – это масса доставляемого молекулярного кислорода в ткани. В норме соответствует кислородному запросу, то есть количеству кислорода, которое необходимо организму для нормальной жизнедеятельности.

Поэтому основное назначение пульсоксиметрии – это диагностика артериальной гипоксемии, которая характеризуется падением SpO₂ и, соответственно, ограничением для масс переноса кислорода в организме.

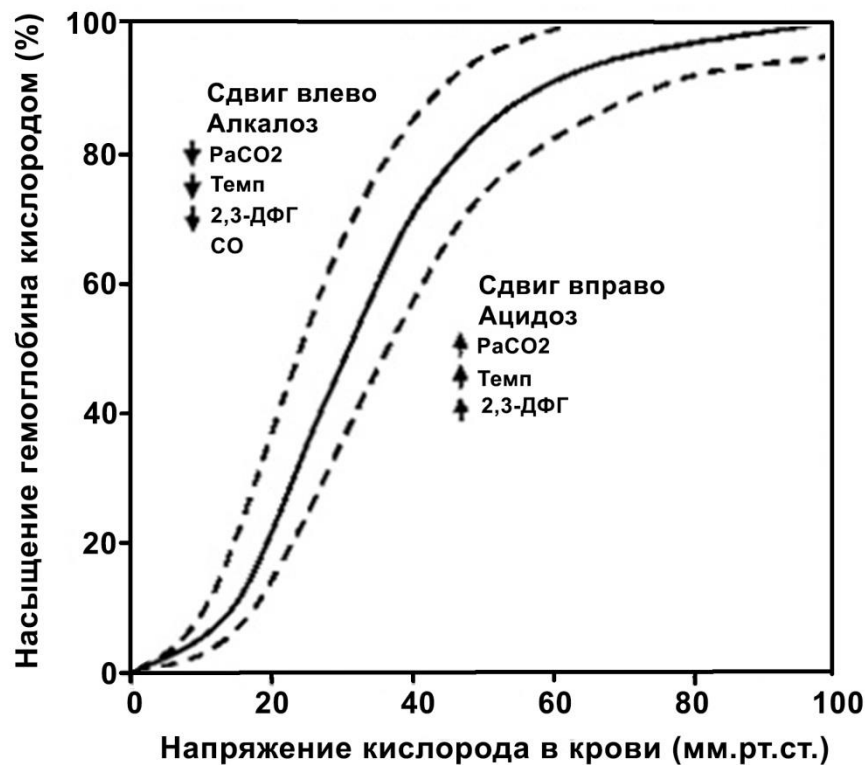


Рис. 4. Кривая диссоциации оксигемоглобина и факторы, влияющие на ее изменение [12].

Важность показателя SpO_2 определяется тем, что PaO_2 является одним из гомеостатических параметров организма. В норме у здоровых людей в условиях нормоксии оперативный контроль легочной вентиляции центральная нервная система (ЦНС) осуществляет по напряжению углекислого газа через концентрацию ионов H^+ . Однако более значимым параметром для организма является PaO_2 . Реакция на критическое снижение этого параметра (ниже 70 мм рт. ст.) в виде гипервентиляции развивается в течение нескольких минут и превосходит по значимости информацию о падении $PaCO_2$ (классическая ситуация в условиях высокогорья).

При этом поддержание pH на прежнем уровне обеспечивается буферной системой крови, а также адаптивным изменением функции почек, которые способны изменять скорость выведения HCO_3^- с мочой [13]. В связи с этим, организм достаточно хорошо может приспосабливаться к постоянному отклонению $PaCO_2$. При адаптации в горах у человека этот процесс занимает около 1 недели [14, 15]. Уместно заметить, что снижение PaO_2 до 70 мм рт. ст. наблюдается при легкой гипоксии в условиях низкогогорья, соответствует вдыханию гипоксической смеси до 17 об.% O_2 при 1 атм. или подъеме на высоту около 1000-1500 м над уровнем моря. У здорового человека при легкой гипоксии SpO_2 сохраняется на уровне 94–96 % благодаря компенсаторному увеличению легочной

вентиляции, повышению минутного объема кровообращения и кривой диссоциации гемоглобина [8, 12].

У больных с дыхательной недостаточностью (ДН), имеющих постоянно низкие значения P_{aO_2} и S_{pO_2} , контроль вентиляции со стороны ЦНС осуществляется не по P_{aCO_2} , как у здоровых, а в основном по P_{aO_2} [16]. Поэтому перевод таких больных на гипероксическую смесь нужно начинать с невысокой концентрации FiO_2 , постепенно увеличивая концентрацию O_2 , чтобы не вызвать резкое падение легочной вентиляции и повышение P_{aCO_2} . При этом необходимо осуществлять контроль вентиляции с помощью капнометра или хотя бы визуально по глубине и частоте дыхания. Урежение дыхания и даже кратковременная остановка дыхания указывает на рефлексорную гипероксическую гиповентиляцию и нарастающую гиперкапнию и требует произвольного усиления вентиляции.

Глава 5. Кислородный каскад

Протекающие в организме биохимические процессы нуждаются в постоянном притоке кислорода. Однако кислород является крайне агрессивным окислителем для большинства биологических структур. Кислород плохо растворяется в воде, поэтому концентрация свободного кислорода в тканях остается на относительно безопасном уровне. В то же время в клетки кислород поступает в том количестве, которое необходимо митохондриям. Процесс протекает пассивно по градиенту кислорода (рис. 5). Саморегулирующийся и в то же время «строго дозированный» масс перенос кислорода обеспечивается эритроцитами – высоко специализированными безъядерными клетками, содержащими гемоглобин. Соединение кислорода с гемоглобином неустойчиво и в основном зависит от напряжения кислорода в крови.

Весь процесс масс переноса кислорода можно представить в виде кислородного каскада, который хорошо отражает физический процесс пассивного движение кислорода по градиенту давления из атмосферного воздуха ($P_{O_2}=150$ мм рт. ст.) к митохондриям клеток, в которых окислительно-восстановительные процессы протекают при $P_{O_2}=5$ мм рт. ст. (рис. 5). Показатель S_{pO_2} характеризует совместную функцию внешнего дыхания и кровообращения по поддержанию необходимого уровня напряжения кислорода в артериальной крови. Снижение S_{pO_2} означает падение градиента на этапе кровь-ткани, и как следствие, снижение движущей силы (градиента давления) для масс переноса кислорода, то есть состояние гипоксии.

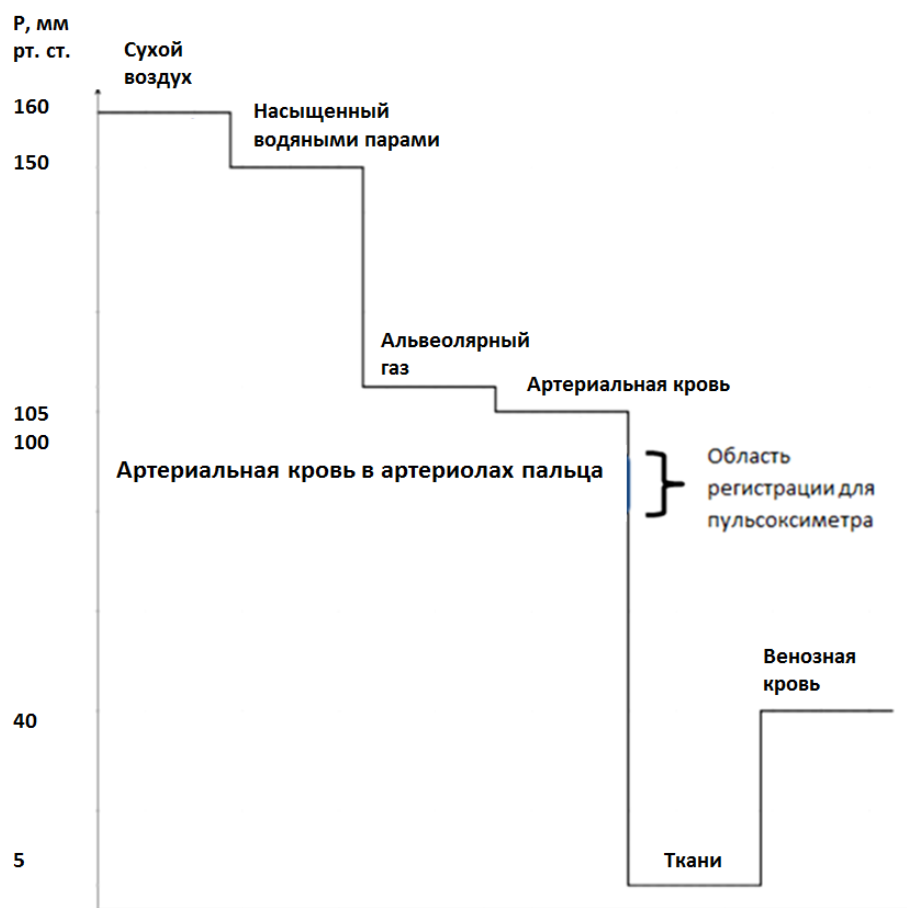


Рис. 5. Кислородный каскад в организме человека (взято из <http://www.partone.lifeinthefastlane.com/>)

Глава 6. Острая и хроническая артериальная гипоксемия

Эти два состояния удобнее рассмотреть на примере острой и хронической дыхательной недостаточности. Так, у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) II-IV стадии при среднем значении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) 37,7 % от должных значений среднее значение SpO_2 в покое составляет 88 % [17]. Больные относительно спокойно переносят такое состояние, в то время как здоровый человек быстрое падение сатурации до таких значений, которые соответствуют выраженной артериальной гипоксемии (PaO_2 ниже 70 мм рт. ст.), будет испытывать дискомфорт, и в течение суток у него могут появиться симптомы горной болезни, как это бывает при быстром подъеме новичков на высоту более 2 км [18, 19].

Таким образом, интерпретация результатов пульсоксиметрии в диагностике артериальной гипоксемии определяется степенью адаптированности человека к гипоксии. Для этого нужно знать, является ли выявленное снижение SpO_2 острым (до 7 дней) или хроническим. Здоровый организм человека способен прекрасно адаптироваться к гипоксии, однако для этого нужно несколько суток [19]. В условиях острой гипоксии в течение первых суток

организм использует энергозатратные механизмы срочной адаптации – повышение объема легочной вентиляции, увеличение ударного объема сердца, частоты сердечных сокращений и др. Одновременно запускаются механизмы длительной адаптации, что достигается за счет увеличения количества эритроцитов, гемоглобина и др. [19, 20].

Кроме того, продолжительная адаптация к медленно развивающейся гипоксии значительно изменяет восприятие одышки самим больным [21]. Результатом успешной адаптации к гипоксии становится восстановление масс переноса кислорода в ткани при сниженном PaO_2 . Эти процессы хорошо изучены в условиях высокогорья. По мере адаптации в горах, у человека восстанавливается уровень физической работоспособности, вновь повышается уровень максимального потребления кислорода, хотя и не достигает исходных значений на уровне моря [19].

Организм больных хроническими заболеваниями системы дыхания и кровообращения со сниженным PaO_2 также адаптирован к гипоксии, поэтому наличие сниженного SpO_2 даже до 92 % не считается критичным и не требует госпитализации. Критериями для лечения в стационаре у таких больных служит снижение SpO_2 ниже 90 % или на 4 % от исходных значений [22]. Совсем иная ситуация у прежде здоровых людей, у которых исходно функциональные резервы системы дыхания и кровообращения позволяют более, чем в 10 раз повышать масс перенос кислорода при физических нагрузках. Пониженный уровень SpO_2 в покое ($< 94\%$) отражает серьезный процесс функционального ограничения. Поэтому при таких заболеваниях, как инфаркт миокарда, пневмония, нужно ориентироваться на средние показатели здоровых людей, а нижней границей нормы SpO_2 считать уровень 95 %.

Глава 7. Пульсоксиметрия в клинической практике

Широкое применение пульсоксиметрии в клинической практике началось с 90-х годов прошлого века в анестезиологии и реаниматологии в рамках медицинского мониторинга для своевременного выявления критических состояний, контроля эффективности оксигенации при кислородной терапии, а также для быстрого выявления технических проблем (прекращение подачи кислорода больному, смещение датчика, слабый сигнал и др.). Такие пульсоксиметры имеют «аларм» систему предупреждения при выходе показателей мониторинга за пределы установленных значений. Таким образом, основной функцией пульсоксиметрии долгое время оставалось своевременное предупреждение о реальной или возможной опасности артериальной гипоксемии.

В последние годы пульсоксиметрия стала использоваться в качестве диагностического инструмента в клинической практике и в функциональной диагностике. Напряжение

кислорода в крови определяется функцией систем внешнего дыхания и кровообращения. В связи с этим можно определить перечень патологических состояний, при которых будет наблюдаться снижение SpO_2 как результат падения PaO_2 :

1. Снижение легочной (альвеолярной) вентиляции:
 - a. Нарушение регуляции дыхания (например, угнетение дыхательного центра);
 - b. Нарушение функции дыхательных мышц (устомление, дистрофия и др.);
 - c. Увеличение работы дыхания вследствие повышения бронхиального сопротивления и/или нарушения эластических свойств бронхов и легочной ткани.
 - d. Снижение локальной вентиляции при нормальной перфузии (например, воздушные ловушки – air-trapping).
2. Изменение свойств аэрогематического барьера:
 - a. Увеличение диффузионного сопротивления (интерстициальный отек, альвеолярный экссудат, образование гиалиновых мембран и др.);
 - b. Уменьшение респираторной поверхности легких, то есть площади газообмена (ателектазы, фиброз и др.).
3. Нарушение кровообращения:
 - a. Сердечная недостаточность;
 - b. Сосудистая патология по малому кругу и/или по большому кругу;
 - c. Несоответствие локального кровотока нормальной вентиляции (тромбоэмболия ветвей легочной артерии и др.)

В широкой клинической практике пульсоксиметрия может применяться в качестве объективного метода диагностики дыхательной недостаточности и может прийти на смену оценки и ДН по частоте дыхания. Критерий частоты дыхания (по разным источникам выше 22, 25 или 30 циклов в минуту) не может считаться надежным критерием, так как, во-первых, в норме у здоровых людей в покое он может варьировать в широких пределах от 7 до 28 в минуту [23], во-вторых, до сих пор нет данных о чувствительности и специфичности этого метода в отношении ДН [24].

Пульсоксиметрия имеет достаточно высокую чувствительность, но низкую специфичность, потому что уровень SpO_2 зависит не только от внешнего дыхания, но и от функционального состояния кровообращения. Однако при исключении сердечно-сосудистой патологии SpO_2 достаточно точно отражает степень нарушения функции внешнего дыхания, поэтому в ряде рекомендаций [25] этот показатель уже вошел в качестве объективного критерия диагностики ДН (табл. 1).

Таблица 1 - Классификация дыхательной недостаточности (ДН) по степени тяжести в зависимости от уровня SpO₂ в покое [25].

Степень ДН	SpO ₂ , %
Норма	≥ 95
I	90-94
II	75-89
III	<75

Пульсоксиметрия пока не входит международные и национальные рекомендации в качестве объективного критерия оценки тяжести внебольничной пневмонии, хотя уже проведено достаточно много клинических исследований, в которых показано, что у детей и взрослых такой границей может служить уровень ниже 94 % [26, 27; 28].

Глава 8. Диагностическое значение феномена десатурации

Любое изменение сатурации в пределах 95-100 % следует относить к физиологической норме. Патологическая десатурация – это снижение SpO₂ более чем на 2 % от уровня нормы – 95 % при предъявлении кратковременной (не более 10 минут) легкой физической нагрузки. Это соответствует снижению PaO₂ более чем на 5 мм рт. ст. от нижней границы нормы PaO₂ – 80 мм рт.ст [29]. Величина 2 % превышает воспроизводимость метода пульсоксиметрии, которая не должна превышать ±1,0 [4,5]. Это нашло подтверждение в нашем исследовании на здоровых добровольцах [30], в котором было показано достоверное снижение SpO₂ на 2,5 % при 5-минутном дыхании гипоксической смесью, содержащей 17 об.% кислорода.

Эффект десатурации может проявляться при резком или избыточном увеличении кислородного запроса, например, при физической нагрузке, приеме пищи или лихорадке. Выявленный эффект десатурации у больных с дыхательной и сердечной недостаточностью позволяет использовать пульсоксиметрию в качестве простого и удобного метода выявления скрытой артериальной гипоксии, возникающей при легких физических нагрузках. У таких пациентов нет дефицита кислорода, пока они находятся в состоянии покоя. Гипоксия появляется во время обычной бытовой деятельности [31].

По существу проба с десатурацией – это функциональный нагрузочный тест, который выявляет неспособность систем внешнего дыхания и/или кровообращения обеспечить увеличенный кислородный запрос. Функциональная проба с десатурацией помогает тогда, когда жалобы на одышку вызывают сомнения, клинические признаки дыхательной и/или сердечной недостаточности размыты, а измеряемые значения SpO₂ в покое могут

находиться на границе нормы. Иногда значения могут варьировать между 93-95 % и трудно оценить степень или даже сам факт наличия функциональной недостаточности. Можно провести простой функциональный тест с минимальной физической нагрузкой, например, для тяжелого пациента достаточным будет переход из положения «лежа» в положение «сидя» или «стоя». Появление десатурации позволит установить скрытую дыхательную и/или сердечную недостаточность.

В настоящее время для определения степени дыхательной и сердечной недостаточности рекомендуется опросники mMRC или CAT, основанные на субъективной оценке пациента своей толерантности к физическим нагрузкам [22]. Надо заметить, что классификатор MRC был создан Флетчером с соавторами [32] еще в 50-е годы прошлого столетия. В то же самое время в СССР была разработана аналогичная отечественная классификация хронической дыхательной недостаточности [33]. При сравнении пробы с десатурацией и опросников, пульсоксиметрия, несомненно, более предпочтительна в качестве объективного критерия артериальной гипоксии. Известный гипоксический критерий PaO_2/FiO_2 , который предлагается использовать в практике интенсивной терапии, чаще всего остается недоступным из-за необходимости пунктирования артерий.

В последние годы обсуждается применение пульсоксиметрии во время 6-минутного шагового теста для регистрации снижения SpO_2 , то есть десатурации [34; 35]. Для этого регистрируют уровень SpO_2 в исходном состоянии покоя – $SpO_2(r)$. Далее определяют минимальное значение показателя при выполнении 6-минутного нагрузочного теста – $SpO_2(m)$, а также через 1 минуту после нагрузки на фоне восстановления – $SpO_2(p)$.

Для функциональной оценки используется разность $SpO_2(r) - SpO_2(m)$, а также индекс восстановления SpO_2 , равный:

$$In(SpO_2) = \{[SpO_2(p) - SpO_2(m)]/SpO_2(r)\} * 100.$$

Значение индекса сравнивали с диффузионной способностью легких для прогноза у больных интерстициальной пневмонией [35]. Диагностическая значимость указанных параметров находится в стадии клинических исследований.

Однако сам по себе 6-минутный шаговый тест с большим трудом приживается в клинической практике, а в некоторых случаях ценность теста подвергаться критике [34]. Гораздо более удобным, быстрым и не менее точным может оказаться унифицированный гарвардский тест с подъемом на две ступеньки высотой 15 см каждая. Подъем известной массы тела в течение 10 шагов на общую высоту 3 м пациент может выполнить в кабинете врача в течение 10 секунд. Этого будет вполне достаточно для выявления диагностической десатурации при выполненной работе, которую можно легко вычислить по формуле $M * g * h$ (M – масса тела пациента, g – ускорение падения, h – высота подъема).

Контроль десатурации необходимо использовать у больных в процессе выполнения физических нагрузок, чтобы не допускать выраженной артериальной гипоксемии, соответствующей SpO_2 не ниже 90%. Это важно для объективного контроля толерантности к физическим нагрузкам в быту и при выполнении специальных реабилитационных программ. Показано, что критическим значением для пациентов с хронической дыхательной и/или сердечной недостаточностью можно считать значение SpO_2 равное 89 %. Такая ситуация может наблюдаться постоянно у хронических больных даже на фоне дополнительного использования кислорода [36].

Глава 9. Пульсоксиметрия при одышке

Одышка – это субъективное ощущение дыхательного дискомфорта различной выраженности, вызванное нарушением регуляции дыхания, и/или вентиляции, либо нарушением газообмена [37]. Известный американский пульмонолог D.A. Mahler субъективный компонент одышки характеризует следующим образом: «Одышка определяется как субъективный опыт, содержащий особые качественные ощущения различной интенсивности» [38]. Г.Г. Исаев [39] полагал, что одышкой следует считать затрудненное дыхание вследствие нарушения регуляции дыхания, нарушения механики дыхания или вследствие чрезмерной интенсивности газообмена. А.Г. Чучалин [40], в свою очередь, обращает внимание на тесную связь между одышкой и дыхательной недостаточностью. Вместе с этим при психогенной одышке симптомы респираторного дискомфорта редко соответствуют результатам функциональных исследований. Условно все варианты одышки можно разделить на три формы (табл. 2): функциональную, психогенную и патологическую или гипоксическую.

Таблица 2 - Виды одышки, гипоксемия и SpO_2

Форма одышки	Механизм формирования	Отношение субъекта	SpO_2
Функциональная	Повышение энергетического обмена при мышечной работе или в условиях, ограничивающих функцию легких	Психоэмоциональное состояние не меняется	$\geq 95 \%$
Психогенная	Нарушение субъективного восприятия вследствие временного расстройства	Отрицательные эмоции (паника, тревога) не соответствуют объективным данным	≥ 95 Нет десатурации при нагрузках
Патологическая	Острая или хроническая	Эмоциональное состояние	$\leq 95 \%$

(гипоксическая и/или гиперкапническая)	функциональная недостаточность в одном или нескольких звеньях системы транспорта кислорода	зависит от скорости и степени нарастания дыхательной недостаточности	Десатурация при легких нагрузках
--	--	--	----------------------------------

Психогенная одышка в предложенной классификации соответствует так называемой необъяснимой одышке или «идиопатической гипервентиляции», которую относят к одному из проявлений тревожных и панических расстройств [37]. Однако психогенная одышка может возникать самостоятельно и уже вторично вызывать страх и тревогу. В этих случаях респираторный дискомфорт следует рассматривать в качестве особого явления, как нарушение субъективного восприятия собственного дыхания, не связанного с патологией или каким-либо ограничением процессов газообмена в системе транспорта кислорода. Таким образом, психогенная одышка является субъективным ощущением, не зависящим от афферентной информации, поступающей в дыхательный центр [41]. С помощью пульсоксиметрии психогенную одышку можно без труда отличить от дыхательной и/или сердечной недостаточности путем измерения SpO_2 в покое и при какой-нибудь стандартизированной нагрузке. В норме этот параметр находится в пределах 95-98 %. Снижение ниже 95 % в покое или десатурация при нагрузке указывает на артериальную гипоксемию. Таким образом, пульсоксиметрия, проводимая в покое в сочетании с кратковременными нагрузками, позволяет проводить дифференциальную диагностику одышки.

Глава 10. Значение пульсоксиметрии при вирусной пневмонии COVID-19

Артериальная гипоксемия – один из основных синдромов, который развивается у больных пневмонией, вызванной COVID-19. Обращает внимание необычайно высокая тропность коронавируса в отношении легочной ткани, а точнее, альвеолярного эпителия [42]. Очевидно, это обстоятельство определяет характер клинического течения – развитие острой дыхательной недостаточности с трансформацией в острый респираторный дистресс синдром и быстрым истощением противосвертывающей системы с развитием ДВС-синдрома. По данным [43] гипоксемия на фоне вирусной пневмонии с падением SpO_2 ниже 88 % развивается в 30 % случаев у госпитализированных больных.

В первые сутки появления КТ-признаков интерстициальной пневмонии в виде очагов или диффузных областей «матового стекла» указывает на отек интерстиция с утолщением аэрогематического барьера. Однако в начальный период одышка не выражена, SpO_2

остается в пределах нормы, что подтверждается сообщениями о бессимптомных больных с подобными изменениями на КТ [44].

Прогрессирование вирусной пневмонии проявляется увеличением очагов поражения на КТ и появлением одышки. Поражение легочной ткани сопровождается образованием большого количества фибрина, который «цементирует» элементы клеточного детрита внутри ацинусов, а также в интерстиции в виде гиалиновых мембран. Площадь распространения, плотность и толщина этих образований определяет степень снижения диффузии O_2 и CO_2 через аэрогематический барьер. Кроме того, нарушение морфо-функциональных характеристик ацинусов приводит к микроразрывам, локальным ателектазам с дополнительным выпадением респираторных зон из газообмена. Общая эффективность альвеолярного газообмена многократно падает, развивается гипоксемия. Легкие становятся «жесткими», поэтому попытка обеспечить необходимый газообмен с помощью ИВЛ повышает риск дополнительной баротравмы легочной ткани.

Таблица 3 - Стадии течения пневмонии, вызванной COVID-19 (по материалам [42, 44, 45, 46]).

Стадии	1 стадия: симптомы	2 стадия: пневмония COVID-19		3 стадия гипервоспаления
		2А	2Б	
Дни от начала заболевания	0-6	7-8	8-10	10-30
Клинические симптомы	Симптомы обычного потеря обоняния без ринореи.	Одышка, гипоксемия:	Гипоксемия $PaO_2 \leq 60$ мм рт.ст. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$	Клиника ОРДС, ДВС, шок
SpO_2 без кислородной поддержки	$\geq 95\%$	$\leq 93\%$	$\leq 90\%$,	
Патоморфология	Интерстициальный отек	Альвеолярный отек с клеточного детрита и фибрина	Формирование гиалиновых мембран внутри альвеол и в интерстиции	Изменения, характерные для ОРДС в сочетании с ДВС синдромами
КТ	Первые изменения на	Распространение изменений по типу «матовое стекло».	Консолидация инфильтратов, изменения по типу «булыжная мостовая»	Дополнительно признаки ОРДС

Трех-стадийное течение – это уже типичная картина заболевания при тяжелом течении, как например, у премьера Великобритании Б. Джонсона. 1-я стадия (вирусная) – протекает

около 7 дней как классическая острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) с обычным набором симптомов, невыраженной клинической картиной и небольшим подъемом температуры (табл. 3). Необходимо заметить, что поражение легочной ткани имеет место уже на этой стадии [42, 44].

2-я стадия (легочная) начинается с 6-9 дня и характеризуется резким ухудшением с подъемом температуры, появлением респираторных симптомов на фоне острой дыхательной недостаточности. На этой стадии нужна кислородная поддержка, но искусственная вентиляция еще не нужна. Уже на 2-й день появления одышки, как правило, развивается артериальная гипоксемия со снижением SpO_2 . При дальнейшем ухудшении развивается 3-я стадия гипервоспаления в легких с развитием острого респираторного дистресс синдрома, когда требуется сначала вспомогательная, затем уже искусственная вентиляция легких в реанимации [45, 46].

Во 2-ю и 3-ю стадию показатели SpO_2 коррелируют с объемом поражения, тяжестью состояния и смертностью [47]. Причем уровень SpO_2 ниже 91 % является критической границей неблагоприятного исхода. Значение «отсечения» SpO_2 90,5% продемонстрировало высокую чувствительность 84,6% и специфичность 97,2% для прогнозирования выживаемости [48].

В соответствии с рекомендациями МЗ РФ по COVID-19 [42] пульсоксиметрия у больных с COVID-19 показана с целью «выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии». При этом подозрительным на COVID-19 должен считаться случай симптоматики ОРВИ с появлением одышки, ощущения заложенности в груди и снижением SpO_2 ниже 95 %. Этот же критерий характеризует среднетяжелое течение, а снижение SpO_2 ниже 93 % - тяжелое течение, которое требует госпитализации в реанимационное отделение [49].

В рекомендациях по ведению родов у беременных, больных пневмонией COVID-19 предлагается выделять средне-тяжелое течение с жалобами на одышку и SpO_2 меньше 95 % и тяжелое течение с $SpO_2 \leq 93\%$. Последнее является основанием для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. При этом целевые значения при кислородной поддержке являются SpO_2 выше 95-98 % [42; 50].

В то же время в рекомендациях ВОЗ выделяют категорию «нетяжелая пневмония» COVID-19, при которой, как считается, вспомогательная терапия кислородом не показана. Следующая категория - «тяжелая пневмония» со снижением SpO_2 ниже 93 % с рекомендацией использования кислородной поддержки. Далее по тяжести следует состояние – ОРДС, при котором одним из критериев (при недоступности измерения PaO_2) является $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ [51]. Аналогичное мнение высказано редакцией журнала «The

Lancet» [52] – пороговое значение SpO₂ для назначения кислородной терапии составляет 93 %.

В большинстве руководств по реаниматологии значениями SpO₂ считаются критическими ниже 92 % при норме выше 95 %. Промежуток 92-94 %, как правило, не обсуждается. В национальных Рекомендациях по COVID-19 [42] значение SpO₂ ниже 92 % в одном случае предлагается в качестве критерия для назначения неинвазивной оксигенотерапии (стр. 44), а в другом тот же критерий (<92 %) предлагается в качестве показаний для интубации трахеи (стр. 45). По сути, остается не ясной ситуация, когда SpO₂ ниже нормы, но еще не упало ниже критического уровня, когда реаниматолог обычно начинает решать вопрос о методе кислородной поддержки.

Хорошо известно, что даже при легком течении COVID-19 у большинства пациентов (88% пациентов с вероятным COVID-19) при компьютерной томографии (КТ) легких видны инфильтративные изменения [42]. Это означает снижение диффузионной способности легких вследствие экссудативных процессов в пораженных альвеолах и интерстициальных пространствах. Учитывая 10-кратные резервы системы внешнего дыхания, снижение газообменной функции до определенной степени будет компенсировано сохраняющимися резервами легких. Поэтому показатель SpO₂ будет оставаться в пределах нормы (выше 94 %). При этом чувство одышки уже может беспокоить больного, так как для поддержания гомеостатических параметров PaO₂ и pH, необходимо увеличение вентиляции легких с перестройкой паттерна дыхания (увеличение глубины вдоха). Это обеспечивается дополнительным усилием со стороны дыхательных мышц, соответственно, увеличением энергетических затрат.

Падение SpO₂ ниже нормы (95 %) у прежде здорового человека указывает на два обстоятельства. Во-первых, состояние острой дыхательной недостаточности, при которой объем поражения легких настолько значителен, что даже в состоянии покоя мобилизация функциональных резервов не может поддерживать нормальный уровень напряжения кислорода в артериальной крови. Во-вторых, наличие артериальной гипоксемии, то есть снижение PaO₂ ниже гомеостатического уровня, который в норме поддерживается на постоянном уровне, обеспечивающем насыщение крови кислородом (SpO₂) более 95 %.

С точки зрения клинической физиологии, снижение любого гомеостатического параметра ниже контролируемых значений отражает функциональную недостаточность системы. Поэтому падение SpO₂ ниже нормы у больных с COVID-19 тревожным симптомом и может указывать на необходимость кислородной поддержки.

Список литературы

1. Каков С.В., Мулер В.П.. Пульсоксиметрия. // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Том. XIII, № 1. – С. 171.
2. Wukitsch M.W., Petterson M.T., Tobler D.R., Pologe J.A. Pulse oximetry: analysis of theory, technology, and practice. // Journal of Clinical Monitoring. – 1988, October. - Vol 4. - P. 290-301.
3. Мошкевич В.С. Фотоплетизмография. // М. Медицина. – 1970.- С. 208.
4. Tamura T. Current Progress of Photoplethysmography and SPO 2 for Health Monitoring // Biomed Eng Lett. – 2019, Feb. - 18;9(1).- P. 21-36. doi.org/10.1007/s13534-019-00097-w
5. Nitzan M., Romem A., Koppel .R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update // Med Devices (Auckl). – 2014, Jul. - 8;7. – P. 231-240. doi: 10.2147/MDER.S47319. eCollection 2014.
6. Калакутский Л. И., Манелис Э.С. Аппаратура и методы клинического мониторинга: Учебное пособие. // - Самара: Самар. гос. аэрокосм. ун-т. - 1999. - С. 161.
7. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии. // ВОЗ. - 2009.
8. Rojas-Camayo J., Mejia C.R., Callacondo D. Reference Values for Oxygen Saturation From Sea Level to the Highest Human Habitation in the Andes in Acclimatised Persons // Thorax. - 2018 Aug. - 73(8). - P. 776-778. DOI: 10.1179/146532806X107421.
9. Ladu AI, Abba AM, Bukar AA, Abulfathi FA, Kundili Y, et al. (2018) Assessment of Oxygen Saturation Using Pulse Oximetry in Patients with Steady State HbSS. Ann Clin Lab Res. Vol.6 No.2: 237. doi: 10.21767/2386-5180.100237
10. Sundaram B., Suresh N., Giri D. Reference values for oxygen saturation by pulse oximetry in healthy children at sea level in Chennai // Annals of Tropical Paediatrics International Child Health. - 26(2). – P. 95-9. DOI: 10.1179/146532806X107421.
11. Mendelson Y. Pulse oximetry: theory and applications for noninvasive monitoring. // Clin Chem. – 1992, Sep. - 38(9). - P. 1601-7.
12. <https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/transport-of-oxygen-in-the-blood/> 2017. (дата обращения: 20.05.2020).
13. Шейман Дж. Патофизиология почки // М. Изд. «Бином». - 1997. – С. 222.
14. Caruano-Montaldo B, Glesson K, Zwillich C.W. The control of breathing in clinical practice. // Chest. – 2000. – Vol. 117. – № 1. – P. 205–225. DOI: 10.1378/chest.117.1.205.
15. Дараган Н.В. Гипервентиляционный синдром в практике врача-пульмонолога: патогенез, клиника, диагностика // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 87–96.

16. Низовцев В.П. Скрытая дыхательная недостаточность и ее моделирование // М. Медицина. - 1978. – С. 275.
17. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. - 2013. - № 3. - С. 36-40. doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40
18. Swenson E.R., Bartsch P.B. High-Altitude Pulmonary Edema // Comprehensive Physiology. - 2012. - V.2. - P.2753-2773. doi.org/10.1152/jappphysiol.01167.2004.
19. Azad, P., Stobdan, T., Zhou, D. et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology.// J Mol Med. - 95. – P. 1269–1282 (2017). doi.org/10.1007/s00109-017-1584-7
20. Hochachka P.W. Oxygen – A key regulatory metabolite in metabolic defense against hypoxia / P.W. Hochachka // American Zoologist. – 1997. – Т. 37. – № 6. – P. 595–603.
21. Зилбер А.П. Дыхательная недостаточность / М. - 1989. – С. 512.
22. Клинические рекомендации "Хроническая обструктивная болезнь легких" МЗ РФ.// Москва. - 2018. – С. 68.
23. Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В. Функциональные состояния внешнего дыхания здорового человека // Новосибирск. - Изд-во СО РАН. - 2012. – С. 329.
24. Alwadhi V., Dewan P., Malhotra R.K., e.a. Tachypnea and Other Danger Signs vs Pulse Oximetry for Prediction of Hypoxia in Severe Pneumonia // Indian Pediatr. - 2017 Sep. - 15;54(9). – P. 729-734. DOI: 10.1007/s13312-017-1163-6.
25. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмоканиозов // Медицина труда и промышленной экологии. - 2016. № 1. - С. 36-48.
26. Kaye K., Stalam M., Shershen W.E., Kaye D. Utility of Pulse Oximetry in Diagnosing Pneumonia in Nursing Home Residents // Am J Med Sci. - 2002 Nov. - 324(5). – P.:237-42. DOI: 10.1097/00000441-200211000-00001.
27. Sanz F., Dean N., Dickerson J., e.a. Accuracy of PaO₂ /FiO₂ Calculated From SpO₂ for Severity Assessment in ED Patients With Pneumonia // Respiriology. - 2015 Jul. - 20(5). – P. 813-8. DOI: 10.1111/resp.12560.
28. Alwadhi V., Dewan P., Malhotra R.K., e.a. Tachypnea and Other Danger Signs vs Pulse Oximetry for Prediction of Hypoxia in Severe Pneumonia/Very Severe Disease // Indian Pediatr. – 2017 Sep. - 15;54(9). – P.729-734. DOI: 10.1007/s13312-017-1163-6.
29. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность // Атмосфера А. Пульмонология и аллергия. 2004. № 1. С. 21-26.

30. Grishin O.V., Basalaeva S.V., Umantseva N.D., Ustyuzhaninova N.V., Grishin V.G., Mitrofanov I.M. An Increased Carbon Dioxide Production in Transient Hypoxia in Healthy Subjects at Rest // *Human Physiology*. 2011. Vol. 37 No. 5. P. 582-587.
31. Andrianopoulos V., Franssen F.M., Peeters J.P., Ubachs T.J., Bukari H., Groenen M., Burtin C., Vogiatzis I., Wouters E.F., Spruit M.A. Exercise-induced oxygen desaturation in COPD patients without resting hypoxemia. // *Respir Physiol Neurobiol*. - 2014 Jan. - 1;190. P. 40-6. DOI: 10.1016/j.resp.2013.10.002.
32. Fletcher C.M. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema – an experimental study // *Proc. R. Soc. - Med.* – 1952. – 45. – P. 577–584.
33. Дембо А.Г. Недостаточность функции внешнего дыхания. // *Л.* - 1957. – С. 160.
34. Perez T., Gaëtan Deslée G., Burgel P.R., e.a. Predictors in Routine Practice of 6-min Walking Distance and Oxygen Desaturation in Patients With COPD: Impact of Comorbidities // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. - 2019 Jul. - 2;14. – P.1399-1410. doi: 10.2147/COPD.S188412.
35. Sakai Y., Yamamoto S., Hoshina M., Kawachi S., Ichiyama T., Hanaoka M. Using SpO2 Recovery Index after a 6-Minute Walk Test to Predict Respiratory-Related Events in Hospitalized Patients with Interstitial Pneumonia. // *Sci Rep*. - 2019 Oct. - 23;9(1). – P. 15226. doi: 10.1038/s41598-019-51818-1.
36. Garvey C., Tjep B., Carter R., Barnett M., Hart M., Casaburi R. Severe Exercise-Induced Hypoxemia // *Respir Care*. - 2012 Jul. 57(7) P. 1154-60. DOI: 10.4187/respcare.01469.
37. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L., Banzett R.B., Manning H.L., Bourbeau J., Calverley P.M., Gift A.G., Harver A., Lareau S.C., Mahler D.A., Meek P.M., O'Donnell D.E. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012 Feb. - 15;185(4). – P. 435–52. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
38. Mahler D.A. Mechanisms and measurement of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease / D.A. Mahler // *Proc Am Thorac Soc*. – 2006. – May;3(3). – P. 234–8. DOI: 10.1513/pats.200509-103SF.
39. Исаев Г.Г. Центральные и периферические механизмы затрудненного дыхания у человека / Г.Г. Исаев // *Успехи физиологических наук*. – 2005. – Т. 36. – № 3. – С. 56–64.
40. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты (часть 1) // *Российский медицинский журнал*. – 2006. – № 5. – С. 52–55. Пересмотр ВОЗ 2007 года / А.Г. Чучалин. – М. - Изд-во «Атмосфера», - 2008. – С. 108.
41. Гришин О.В. Психогенная одышка. // *Новосибирск*. - 2012. – С. 240.

42. ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (2019-nCoV). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 7. - 2020. – С. 122.
43. Nikiforov V. V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Ya., e.a. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects // Архив внутренней медицины. - 2020. - № 2. - С.87-93. doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
44. Lin Ch, Yuxiao Ding Y., Xie B., Sun Zh., Li X., Chen Z., Niue M.. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease // Clin Imaging. - 2020 Feb. - 22;63. – P. 7-9. doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.02.008.
45. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal // The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020 May.- Vol 39, No 5. - P. 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
46. Dai H., Zhang X., Xia J., e.a. High-resolution Chest CT Features and Clinical Characteristics of Patients Infected With COVID-19 in Jiangsu, China // Int J Infect Dis. - 2020 Apr. - 6;95. - P. 106-112. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.003.
47. Wang K., Kang S., Tian R., e.a. Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area // Clinical radiology. - 2020. - V. 75. - P. 341-347. DOI:https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.004.
48. Xie J., Covassin N., Fan Z., e.a. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19 // Mayo Clin Proc. - 2020 Apr. - 11;S0025-6196(20)30367-0. DOI:https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
49. Лекция профессора С.Н. Авдеева: <https://1med.tv/archive/koronavirus-2020/covid19-podkhody-k-dagnostike-i-terapii-avdeev.html> (дата обращения: 20.05.2020).
50. Тактика ведения беременных, рожениц и родильниц с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19 (версия 1.0 от 14.04.2020) // С.-Петербург. - 2020. С. 50.
51. WHO's Categorisation of Clinical Syndromes Associated with COVID-19 in Adults. https://www.amomed.com/wp-content/uploads/2017/10/VAS059_0320INT_Clinical-Symptoms-of-COVID_A3_2.pdf (дата обращения: 21.05.2020).
- 52.** The Lancet. Adoption of COVID-19 triage strategies for low-income settings (Correspondent) www.thelancet.com/respiratory Vol 8 April 2020 (дата обращения: 21.05.2020).