

*На правах рукописи*



**ШИЛИН ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ**

**ВЛИЯНИЕ МАНЕВРА ПРОН-ПОЗИЦИИ НА СОСТОЯНИЕ  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО И РЕСПИРАТОРНОГО СТАТУСА У  
ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ COVID-19**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Шаповалов Константин Геннадьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шень Наталья Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины, заведующая кафедрой.

**Шлык Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «17» июня 2024 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность**

В настоящее время мир сталкивается с новыми смертоносными инфекционными агентами. Растет число возникающих вспышек вирусных зоонозных заболеваний. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует появление новых вирусов человека (E. de Wit, N. Van Doremalen, D. Falzarano, et al., 2016; WHO, 2024).

Коронавирус SARS-CoV-2 является одним из наиболее опасных новых инфекционных возбудителей. COVID-19 был классифицирован как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение. Пандемия COVID-19 накладывает огромное разрушительное бремя на здоровье, жизнь, экономику с ограничением общественной деятельности населения во всем мире (N. Chen, M. Zhou, X. Dong 2020).

Несмотря на развитие современных технологий, обществу было необходимо время для адаптации к новому заболеванию. Потребовались годы для разработки эффективных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению, и их динамическое изменение в зависимости от новых мутаций вируса (A. Sharma, I. Ahmad Farouk, S. K. Lal., 2021). В настоящее время большинство лечебных мероприятий носят посиндромный характер, направленный на замедление репликации вируса и компенсацию его негативного влияния на системы организма (L. Forchette, W. Sebastian, T. Liu., 2021).

Внимание мирового научного сообщества нацелено на изучение распространения вируса внутри организма и его клинические проявления (B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.L. Shi., 2021). Однако мало изучено влияние методов лечения на отдельные органы и системы. Недостаточно разработан вопрос о влиянии тяжелой формы инфекции, проявляющейся в виде обширной двухсторонней пневмонии, на изменения вентиляционно-перфузионных отношений (S. Vöö, D. Neriman, M. Henry, I. Kayani., 2020). Такие отклонения могут быть одними из ведущих звеньев патогенеза, определяющими исход патологии.

Широкое распространение маневра прон-позиции пациентов с COVID-19 связано с уменьшением при его использовании гипоксии, компенсацией состояния дыхательной системы и возможностью отсрочить эскалацию респираторной поддержки (E.X. Chua, S.M. Zahir, K.T. Ng., et al., 2021). Однако маневр прон-позиции влияет не только на открытие альвеолярных единиц, но и перераспределяет кровоток во всей системе кровообращения. Влияние этих процессов может иметь как положительный, так и отрицательный характер, что потенциально угрожает безопасности пациента и требует продолжения научного поиска (A. Kharat, M. Simon, C. Guérin., 2022).

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время с позиций доказательной медицины обоснован комплекс терапевтических подходов, направленных на улучшение респираторного статуса пациента, в том числе маневр прон-позиции. В то же время остаются недостаточно разработанными вопросы о влиянии данного метода лечения на другие системы

органов.

Вышеизложенное делает актуальным исследование параметров и биомаркеров гемодинамики у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при использовании маневра прон-позиции, а также поиск новых методов оценки тяжести состояния пациентов на фоне его применения.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность интенсивной терапии тяжелого течения COVID-19 за счет выявления риска декомпенсации состояния гемодинамики при выполнении маневра прон-позиции.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать параметры гемодинамики на основании мониторинга осциллометрии в зависимости от типа респираторной поддержки при пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.
2. Выявить изменения гемодинамики у пациентов при тяжелой пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 на фоне маневра прон-позиции.
3. Оценить динамику состояния респираторной системы пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на инвазивной ИВЛ при переводе в прон-позицию.
4. Исследовать уровень маркеров состояния гемодинамики у больных с пневмониями на фоне новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 при выполнении маневра прон-позиции.
5. На основе закономерностей изменения состояния гемодинамики при выполнении маневра прон-позиции разработать модель прогнозирования исхода у пациентов с COVID-19.

### **Научная новизна**

Впервые установлены изменения податливости сосудистой стенки, скорости пульсового артериального давления, объемной скорости выброса и коэффициента удельного периферического сосудистого сопротивления при прон-позиции пациентов с тяжелым течением COVID-19 на фоне кислородной поддержки с помощью лицевой маски.

Зафиксированы изменения скорости линейного кровотока, податливости сосудистой стенки и коэффициента удельного периферического сосудистого сопротивления после прон-позиции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым проводилась неинвазивная вентиляция легких.

Впервые выявлено снижение показателей статического комплаенса при прон-позиции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым проводилась механическая вентиляция.

Доказано, что при прон-позиции пациентов, которым проводилась инвазивная вентиляция легких, происходит возрастание уровня нитритов в системном кровотоке.

Установлено, что у пациентов, которым проводилась респираторная поддержка через лицевую маску, после прон-позиции в системном кровотоке снижались показатели BNP и повышались показатели NT-proBNP.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

У пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-Cov-2, установлены изменения состояния гемодинамики при выполнении прон-позиции в зависимости от типа респираторной поддержки.

Разработана прогностическая модель, обеспечивающая индивидуальное прогнозирование риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, нуждающихся в респираторной поддержке.

### **Методология и методы исследования**

С помощью комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия) оценены показатели гемодинамики пациентов, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы. Взяты образцы венозной крови, детально изучена медицинская документация. Для сравнения пациентов были сформированы 3 группы в зависимости от типа респираторной поддержки.

**Предмет исследования** – гемодинамические, респираторные и лабораторные изменения, возникающие при маневре прон-позиционирования.

Предложенная модель прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 применяется в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г.Чита). Теоретические и практические результаты, полученные в ходе исследования, используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа прошла апробацию на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО ЧГМА.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Предложенная модель прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 применяется в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г.Чита). Теоретические и практические результаты, полученные в ходе исследования, используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа прошла апробацию на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО ЧГМА.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При выполнении маневра прон-позиции у пациентов с COVID-19, требующих кислородной поддержки потоком 5–10 литров, снижается скорость пульсового артериального давления, объемная скорость выброса и реакция

прекапилляров, податливость сосудистой стенки увеличивается. На фоне неинвазивной ИВЛ при про-позиции снижается скорость линейного кровотока, увеличивается податливость сосудистой стенки.

2. Применение про-позиционирования при тяжелом течении COVID-19 и ИВЛ сопровождается снижением статического комплаенса.

3. При COVID-19 у пациентов на инвазивной ИВЛ в крови увеличивается уровень нитратов и нитритов. При этом содержание Nt-proBNP при механической вентиляции меньше, чем при неинвазивной вентиляции и кислородотерапии потоком 5–10 литров в минуту.

### **Степень достоверности и апробация результатов диссертации**

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой исследуемых, оптимальным количеством проведенных исследований, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа. Результаты исследования доложены на межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня: XX» (Чита, 2021); Всероссийской конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Чита, 2021); Всероссийской конференции с международным участием «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов» (Москва, 2022); международной конференции Virtual Event – International Congress on Advanced Cardiology and Cardiovascular Research (Париж, 2022).

### **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 7 научных работ, из них 2 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 статья в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS; получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022662083.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и иллюстрирована 5 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 9 отечественных и 333 зарубежных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В работе представлены данные проспективного нерандомизированного исследования. Статистической обработке подлежали данные 99 пациентов,

находящихся на различной респираторной поддержке. В первую группу вошли 39 больных (20 мужчин, 19 женщин), которым проводилась кислородная поддержка через лицевую маску, или носовые канюли, потоком не более 5–10 литров в минуту. Вторую группу составили 25 пациентов, которым осуществлялась неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) аппаратом Neumovent в режиме Pressure support ventilation/Continuous positive airway pressure, с помощью ороназальной маски. Пациентам 3-й группы проводилась инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) аппаратом для искусственной вентиляции легких Neumovent в режиме Control mandatory ventilation или Pressure control ventilation. Их численность составляла 20 человек (14 мужчин, 6 женщин).

Пациентам всех групп при помощи комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики «КАП ЦГ осм-«Глобус» (Россия) регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 15.12.2017 №РЗН2017/6582, проводилась оценка состояния гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии. Макрогемодинамические параметры были разбиты на 3 группы: артериальное давление, сердечная деятельность и сосудистые показатели. Замеры проводились в два этапа, до и после маневра прон-позиции.

При прон-позиции пациента осуществлялся забор венозной крови в двух положениях. Выполнялись исследования в сыворотке крови эндотелина-1, В-натрийуретического гормона (BNP), N-концевого-натрийуретического гормона (Nt-proBNP) набором для иммуноферментного анализа (ИФА) “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit” (Elisa Cloud-Clone). Количество нитритов ( $\text{NO}_2$ ) и нитратов ( $\text{NO}_3$ ) определяли методом, основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы. Реакция регистрировала колориметрическую концентрацию нитрита по азо-красителю, образующемуся в реакции Грисса, набором “Total NO/Nitrite/Nitrate Assay” (Группа компаний «ВСМ биохимия»).

Оценка респираторного статуса пациента осуществлялась с помощью аппарата ИВЛ Neumovent Graph Net Advance (TECME S.A., Аргентина) 2017, 2019 годов выпуска. Всего было исследовано 8 параметров: общее ПДКВ (положительное давление конца выдоха), авто-ПДКВ, Cdyn (Compliance Dynamic), Cst (Compliance Static), RE (Resistance Expiratory), ДО (дыхательный объем), общий объем выдоха, остаточный объем легких. Замеры производились до и после маневра прон-позиции.

**Критериями включения** в исследование являлись: наличие пневмонии, вызванной SARS-Cov-2, с КТ (компьютерная томография) картиной не менее 25% поражения легких, при котором требовалась респираторная поддержка. Пациентам поддерживался уровень  $\text{SpO}_2$  не менее 92-93%. Все пациенты при исследовании находились в ОРИТ (отделении реанимации и интенсивной терапии). Показания для перевода пациентов в ОРИТ определяли на основании методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации.

**Критериями не включения** в исследование являлись: наличие онкологических заболеваний, тяжелого иммунодефицита, нестабильной

гемодинамики, инфузии вазопрессоров, гиповолемии, системные заболевания сосудистой стенки, острые сердечно-сосудистые заболевания и состояния (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, отек легких).

**Критериями исключения из исследования являлись:** развитие нарушений ритма, либо появление признаков острой декомпенсации сердечной недостаточности при выполнении прон-позиции, нарушение техники выполнения или неправильное положение пациента на животе.

**Статистический анализ** проводили с использованием программного обеспечения «Statistical Package for the Social Sciences» (версия 28.0.1.1, *International Business Machines*). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL).

Учитывая численность групп менее 50 человек, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение, отличное от нормального у большинства исследуемых признаков, вычисляли медиану, 25 и 75 квартиль исследуемых параметров. Оценка статистической значимости различий показателей трех независимых выборок проводилась с помощью критерия Краскела–Уоллиса (H). Различия между медианными величинами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни (U) с поправкой Бонферрони.

Номинальные данные были представлены в виде относительных и абсолютных значений. Оценка качественных признаков рассчитывалась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность.

Для определения вероятности летального исхода у пациентов с COVID-19 в зависимости от искомых параметров использовалась бинарная логистическая регрессия. Информативность прогностической модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При межгрупповом сравнении в положении на спине были выявлены следующие изменения. У пациентов, 2-й группы показатели ДАД и СрАД были выше в 1,17 [1,0;1,4] и 1,06 [0,9;1,4] раза, чем у пациентов 1-й группы, а показатели СрАД и АДуд были ниже в 1,17 [0,84;1,4] и 1,12 [0,9;1,5] раза, чем у пациентов 1-й группы (таблица 1). При сравнении показателей больных 1-й и 3-й группы выявлены изменения АДуд в 1,27 [0,9;1,8] раза (таблица 1).

Пациенты, которым проводилась ИВЛ, имели статистически значимые различия со 2-й группой перед проведением прон-позиции. САД было ниже в 1,2 [1,1;1,4] раза (таблица 1), чем у пациентов на механической вентиляции легких. Показатель СКАДп был выше в 1,22 [0,9;1,5] раза у пациентов на ИВЛ в сравнении со 2-й группой (таблица 1).

Установлено, что у пациентов на кислородной поддержке изменялся показатель СКАДп после прон-позиции. Медианные значения снижались в 1,1 [0,8;1,5] раза при  $p = 0,005$  (рисунок 1).



Таблица 1– Межгрупповое изменение показателей артериального давления (М [25;75])

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
САД в положении на спине мм рт.ст	126,0 [113,2;134,5]	131,0 [119,0;137,0]	113,0 [95,0;128,5]	<b>p3=0,02</b>
ДАД в положении на спине мм рт.ст	70,0 [63,0;78,0]	82,5 [77,7;90,5]	71,000 [65,5;78,5]	<b>p1&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
СрАД в положении на спине мм рт.ст.	88,0 [72,0;95,0]	94,0 [85,7;103,2]	83,0 [70,0;92,5]	<b>p1=0,01</b> <b>p3=0,01</b>
СКАДп в положении на спине мм рт.ст./с	281,0 [242,0;314,0]	239,5 [214,0;286,0]	293,0 [257,5;325,5]	<b>p1=0,04</b> <b>p3=0,02</b>
АДуд в положении на спине мм рт.ст.	28,0 [26,0;32,0]	25,0 [21,0;28,2]	22,0 [17,5;30,0]	<b>p1=0,02</b> <b>p2=0,01</b>

*p1 – достоверность различий между первой и второй группой; p2 – достоверность различий между первой и третьей группой; p3 – достоверность различий между второй и третьей группой.*

При оценке группы показателей сердечной деятельности у пациентов, находящихся на кислородной поддержке, после выполнения маневра прон-позиции выявляли изменения объемной скорости сердечного выброса. Снижение медианных значений составляло 1,1[0,8;1,6] при  $p=0,02$  (рисунок 2).

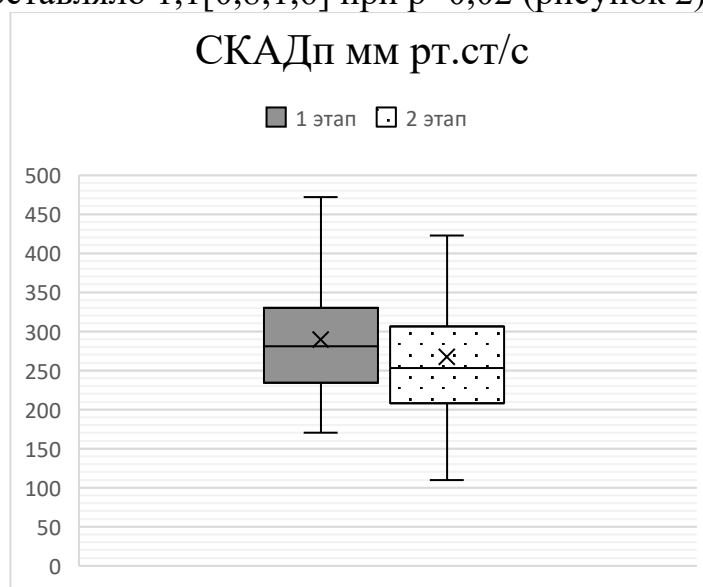


Рисунок 1– Показатели скорости пульсового артериального давления у пациентов, получавших кислородотерапию потоком 5–10 литров.

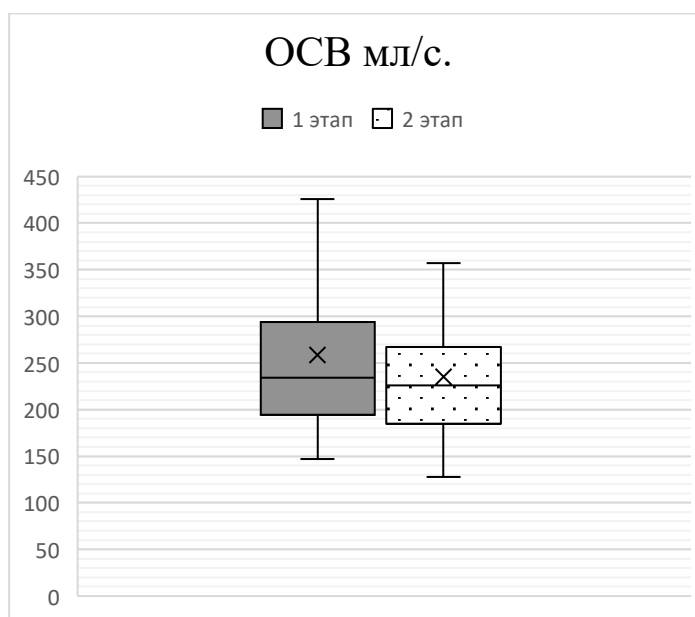


Рисунок 2 – Показатели объёмной скорости выброса у пациентов, получавших кислородотерапию потоком 5–10 литров.

При выполнении маневра прон-позиции больным с тяжелым течением COVID-19 больше всего изменений выявляли в блоке сосудистых показателей. Так, медианные значения скорости пульсовой волны у пациентов на НИВЛ увеличивались на 6,25% при  $p=0,04$  (таблица 2).

Медианные значения коэффициента ФС у пациентов первой группы снизились на 18% при  $p<0,001$  (таблица 2)

Таблица 2 – Изменение показателей гемодинамики на фоне маневра прон-позиции в положении на спине и животе (М [25;75])

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
СКлин см/с	на спине	37,0 [35,0;40,0]	40,0 [34,0;42,0]	40,0 [35,0;43,0]
	на животе	39,0 [33,2;43,0]	42,5 [42,5;47,2]	39,0 [34,5;44,0]
Оценка значимости		$Z=-1,20$ $p=0,23$	$Z=-2,00$ <b><math>p=0,04</math></b>	$Z=-0,24$ $p=0,81$
ФС отн.ед.	на спине*	0,549 [0,400;0,700]	0,379 [0,280; 0,540]	-0,006 [-0,297;0,190]
	на животе*	0,450 [0,30;0,60]	0,353 [0,26;0,58]	-0,023 [-0,27;0,08]
Оценка значимости		$Z=-3,12$ <b><math>p&lt;0,001</math></b>	$Z=-0,49$ $p=0,63$	$Z=-2,20$ $p=0,06$

$p$  – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции;

\*– статистически значимые параметры по критерию Краскела — Уоллиса.

У пациентов 1 группы РЭ был ниже, чем у 2-й группы в 1,01 [1,4;1,4] раза (таблица 3). Других статистических различий между группами не выявлено. У

пациентов, которым проводилась механическая вентиляция, по сравнению с 1-й группой выявили снижения медианных показателей УИ и ОСВ в положении на спине. Снижение по сравнению с пациентами на инсуффляции увлажненным кислородом составило в 1,7 [1,1;2,3] и 1,5 [1,1;1,9] раза соответственно (таблица 3). В положении на животе снижались медианные показатели УО, УИ, ОСВ в 1,5 [1,4; 1,6], 1,1 [1,3;1,4], 1,3 [1,0;1,9] раза (таблица 3).

У пациентов 3-й группы также отмечались статистические изменения по сравнению с группой, которой проводилась неинвазивная вентиляция легких. В положении на спине зафиксировано снижение медианных показателей УИ и ОСВ в 1,7 [1,1;2,3] и 1,5 [1,1;1,9] раза соответственно. В положении на животе медианные показатели УО, УИ, ОСВ снижались в 1,5 [1,2;2,0], 1,1 [1,0;1,1], 1,3 [1,0;1,8] раза соответственно (таблица 3).

Таблица 3 – Изменение показателей сердечной деятельности у пациентов на различной респираторной поддержке (М [25;75])

Показатель гемодинамики	Инсуффляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
УО в положении на животе, мл	75,5 [62,0;89,0]	74,0 [63,7;84,5]	49,0 [42,0;57,0]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
УИ в положении на спине, мл/м <sup>2</sup>	40,5 [34,2; 44,0]	38,0 [32,7;43,5]	24,0 [19,0;31,0]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,03</b>
УИ в положении на животе, мл/м <sup>2</sup>	88,0 [72,0;95,0]	94,0 [85,7;103,2]	83,0 [70,0;92,5]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
ОСВ в положении на спине, мл/с	251,0 [200,0;294,0]	227,0 [200,7; 269,0]	172,0 [156,5;230,5]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
ОСВ в положении на животе, мл/с	226,0 [185,7;260,0]	220,0 [199,2; 255,0]	168,0 [139,5;190,0]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
РЭ в положении на спине Вт.	11,5 [9,6;12,7]	12,5 [11,3;13,8]	11,0 [9,5;12,3]	<b>p1=0,02</b>

*p1 – достоверность различий между первой и второй группой; p2 – достоверность различий между первой и третьей группой; p3 – достоверность различий между второй и третьей группой.*

В группе сосудистых показателей зафиксированы статистически значимые различия между всеми тремя группами. Медианный показатель СПВ, измеряемый в положении на животе, был выше в 1,1 [1,0; 1,3] раза (таблица 3) у пациентов, которым проводилась инсуффляция увлажненным кислородом. У пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й группой выявили статистически значимые изменения как в положении на спине, так и на животе. Медианные показатели СПВ, ПСС, УПССф/УПССр, зафиксированные в положении на спине, были ниже в 1,1 [1,0; 1,5], 1,4 [1,0;1,9], 3,8 [2,4;4,5] раза (таблица 4) соответственно. В положении на

животе статистическая значимость выявлена при оценке СПВ, ПСС, УПССф/УПССр. Медианные показатели снизились в 1,2 [0,95;1,3], 1,3 [1,0;1,8], 19,6 [3,6; 20,3] раза соответственно (таблица 5).

Таблица 4 – Изменение сосудистых показателей у пациентов на различной респираторной поддержке (М [25;75])

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
СПВ в положении на спине, см/с	1007,0 [903,0;1105,0]	956,0 [862,7;1013,2]	863,0 [720,5;935,5]	p1=0,15 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,02</b>
СПВ в положении на животе, см/с	987,5 [903,5;1088,7]	887,5 [832,2;946,2]	838,0 [682,0;942,5]	<b>p1&lt;0,001</b> <b>p2&lt;0,001</b> p3=0,07
ПСС в положении на спине мл/мм рт.ст.	1,4 [1,3;1,7]	1,4 [1,2;1,5]	1,0 [0,9;1,3]	p1=0,49 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>

*p1* – достоверность различий между первой и второй группой; *p2* – достоверность различий между первой и третьей группой; *p3* – достоверность различий между второй и третьей группой.

У пациентов, которым проводилась механическая вентиляция, зафиксированы статистически значимые изменения в сравнении с группой на НИВЛ. В положении на спине изменения коснулись медианных показателей СПВ, ПСС, УПССф/УПССр, в 1,1 [0,9;1,4], 1,4 [0,9;1,8], 1,4 [3,1;1,8] раза соответственно (таблица № 5). После прон-позиции пациентов зафиксированы изменения ПСС, УПССф/УПССр, в 1,2 [1,0;1,8], 15,9 [3,6;16,1] соответственно (таблица № 5).

Таблица 5 – Изменение сосудистых показателей у пациентов на различной респираторной поддержке (М [25;75])

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
ПСС в положении на животе мл/мм рт.ст.	1,3 [1,1;1,6]	1,3 [1,1;1,5]	1,1 [0,9;1,1]	p1=0,58 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
ФС в положении на спине, отн. ед	0,549 [0,400;0,700]	0,379 [0,280;0,540]	-0,006 [-0,297; 0,190]	p1=0,03 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
ФС в положении на животе, отн. ед	0,450 [0,300; 0,600]	0,353 [0,263;0,577]	-0,023 [-0,271;0,084]	p1=0,25 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>

*p1 – достоверность различий между первой и второй группой; p2 – достоверность различий между первой и третьей группой; p3 – достоверность различий между второй и третьей группой.*

Перевод в прон-позицию пациентов с COVID-19 оказывает влияние на состояние дыхательной системы. Маневр альвеолярного рекрутмента позволяет открывать новые альвеолярные единицы, что способствует эффективному газообмену. Для успешной вентиляции пациентам на инвазивной респираторной поддержке проводится глубокая седация и релаксация. Вследствие “выключения” из акта дыхания поперечнополосатой мускулатуры у пациента изменяется механика дыхания. При оценке группы показателей респираторной системы выявлено снижение медианных показателей статического комплаенса у пациентов, находящихся на механической вентиляции, в 1,2 [0,8;1,6] раза при  $p=0,03$ .

Применение маневра прон-позиции у пациентов с COVID-19 изменяло уровень в крови сосудистых биомаркеров: N-концевого натрийуретического пептида, натрийуретического пептида, нитритов. У пациентов 1 группы при пролировании выявили следующие изменения: показатель N-концевого натрийуретического пептида повышался в 1,8 [0,5;1,4] раза,  $p=0,04$ . При этом медианные показатели в крови натрий диуретического пептида снижались в 1,1[0,5;2,0] раза. У пациентов 2-й группы не было выявлено статистически значимых изменений показателей при выполнении прон-позиции. У пациентов 3-й группы выявили статистически значимые изменения уровня нитритов в крови. Их медианная концентрация повышалась в 1,3[0,7;2,0] раза,  $p=0,001$ .

При сравнении показателей сосудистых биомаркеров у пациентов 1 и 2 групп пациентов не было выявлено статистически значимых изменений.

При сравнении группы получающих кислородотерапию с группой инвазивной ИВЛ отмечались изменения медианных показателей N-концевого-натрийуретического пептида, нитритов и нитратов в крови. Показатель N-концевого-натрийуретического пептида у 1-й группы был выше в 1,6 [1,3;2,8] раза в положении спине и в 2,7 [1,1;2,1] раза в положении на животе (таблица №6). Уровень нитратов перед прон-позицией у пациентов, которым проводилась ИВЛ, был выше в 1,5 [1,0;1,9] раза, чем у пациентов 1-й группы (таблица №6). Концентрация нитритов в крови у пациентов, которым проводилась кислородотерапия, была ниже в 1,7 [1,4;2,1] раза в положении на спине и в 2,2 [1,0; 4,5] раза в положении на животе относительно пациентов 3 группы (таблица 6).

Сравнивая показатели при неинвазивной и инвазивной искусственной вентиляции легких, статистически значимые изменения медианных показателей выявили при исследовании N-концевого-натрийуретического пептида, нитритов и нитратов в крови. Уровень N-концевого-натрийуретического пептида был выше у пациентов 2-й группы в 1,7 [1,3;1,9] раза в положении на спине и в 1,5 [1,3;1,9] раза в положении на животе, чем у пациентов, которым проводилась инвазивная вентиляция (таблица № 6). Показатели нитратов у пациентов 3-й группы были выше в 1,5 [1,2;1,8] раза перед прон-позицией, чем у пациентов группы НИВЛ (таблица 6).

Таблица 6 – Изменение некоторых сосудистых биомаркеров у пациентов на различной респираторной поддержке (M[25;75])

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
Nt-proBNP в положении на спине, пг/мл	49,0 [47,5;79,2]	52,8 [44,5;54,9]	31,3 [28,2;35,4]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,02</b>
Nt-proBNP в положении на животе, пг/мл	89,6 [39,9;64,6]	50,6 [49,0;56,6]	32,7 [30,2;37,5]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,02</b>
NO <sub>3</sub> в положении на спине, мкмоль/л	25,5 [22,7;27,5]	24,8 [24,4;30,5]	37,5 [36,8;44,1]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,02</b>
NO <sub>2</sub> в положении на спине, мкмоль/л	20,6 [79,7;24,1]	24,1 [22,2;28,4]	35,1 [34,5;41,5]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,02</b>
NO <sub>2</sub> в положении на животе, мкмоль/л	20,1 [15,7;27,9]	22,33 [19,03;26,83]	44,68 [28,79;69,97]	<b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,02</b>

*p1 – достоверность различий между первой и второй группой; p2 – достоверность различий между первой и третьей группой; p3 – достоверность различий между второй и третьей группой.*

Исследование нитратов выявило увеличение их уровня в крови у пациентов на ИВЛ в 1,5 [1,2;1,9] раза в положении на спине в сравнении с группой на НИВЛ. В положении на животе у пациентов 3-й группы показатель нитратов был выше в 2,0 [1,1;2,6] раза в положении на спине (таблица 6).

### Прогнозирование летального исхода у пациентов с COVID-19

Выполнение маневра прон-позиции оказывает существенное влияние не только на состояние респираторной механики дыхания, но и на состояние гемодинамики при тяжелом течении COVID-19, причем отклонения гемодинамических показателей могут использоваться для прогнозирования исхода у пациентов, находящихся на различной респираторной поддержке.

Для прогнозирования исходов заболевания нами были выбраны следующие параметры гемодинамики пациента до и после прон-позиционирования: объемная скорость выброса (мл/с) и мощность левого желудочка (Вт) в положении пациента на спине, податливость сосудистой стенки (мл/мм рт.ст.) в положении пациента на животе, а также данные компьютерной томографии о степени поражения легочной ткани (балл). Путем бинарной логистической регрессии разработан способ прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на респираторной поддержке, выражающийся следующей формулой:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,014 \cdot \text{ОСВ}_1 + 0,053 \text{МСЛЖ}_1 + 0,119 \text{ПСС}_2 - 0,829 \text{КТ} - 0,731}}$$

где  $K$  – коэффициент, отражающий вероятность летального исхода;  $\text{ОСВ}_1$  – объемная скорость выброса (мл/с) в положении пациента на спине;  $\text{МСЛЖ}_1$  – мощность левого желудочка (Вт) в положении пациента на спине;  $\text{ПСС}_2$  – податливость сосудистой стенки (мл/мм рт.ст.) в положении пациента на животе;  $\text{КТ}$  – данные компьютерной томографии о степени поражения легочной ткани (балл).

При значении коэффициента  $K$  выше 0,46 имеется высокая вероятность летального исхода. Чувствительность разработанной диагностической модели составляет 0,65, специфичность – 0,78. Площадь под ROC-кривой составляет 0,78 [95% CI 0,68-0,89],  $p < 0,001$ . Стандартная ошибка составляет 0,05 (рисунок 3).

Учитывая сложность необходимых расчетов, в целях упрощения использования способа в повседневной клинической практике создано приложение для персонального компьютера в среде разработки Delphi (Delphi 10.3.3 Rio, Embarcadero Technologies, license No. 2UHK-Z9NG5B-DYPETV-3J8D, США), которое позволяет определить прогнозирование вероятности летального исхода у пациентов с COVID-19, что при ее практическом применении позволит выявить пациентов группы риска и скорректировать тактику их дальнейшего ведения и лечения.

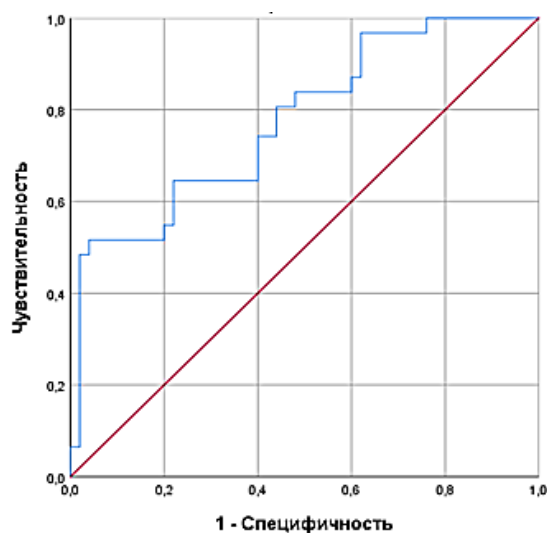


Рисунок 3 – Площадь под ROC-кривой

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, при проведении ИВЛ, относительно менее инвазивных типов респираторной поддержки, меньше ударное ( $H=9,05$ ;  $p=0,01$ ), систолическое ( $H=6,92$ ;  $p=0,03$ ) и среднее ( $H=8,58$ ;  $p=0,01$ ) артериальное давление, показатели скорости пульсовой волны ( $H=14,16$ ;  $p<0,001$ ), ударного индекса ( $H=21,65$ ;  $p<0,001$ ), объемной скорости выброса ( $H=17,03$ ;  $p<0,001$ ), податливости

сосудистой стенки ( $H=15,35$ ;  $p<0,001$ ), коэффициента удельного периферического сосудистого сопротивления ( $H=26,61$ ;  $p<0,001$ ), больше скорость пульсового артериального давления ( $H=6,81$ ;  $p=0,03$ ).

2. Перевод больных с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в prone-позицию влиял на гемодинамические параметры в зависимости от типа респираторной поддержки. При ИВЛ относительно менее инвазивных видов респираторной поддержки были меньше показатели объемной скорости выброса ( $H=17,03$ ;  $p<0,001$ ), ударного объема ( $H=21,65$ ;  $p<0,001$ ) и индекса ( $H=15,35$ ;  $p<0,001$ ), скорости пульсовой волны ( $H=16,77$ ;  $p<0,001$ ), податливости сосудистой стенки ( $H=14,82$ ;  $p<0,001$ ) и коэффициента удельного периферического сосудистого сопротивления ( $H=26,90$ ;  $p<0,001$ ).

3. Маневр prone-позиции у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, находящихся на инсуффляции кислорода, вызывал снижение отношения удельного периферического сопротивления сосудов, скорости пульсового артериального давления, податливости сосудистой стенки и объемной скорости выброса. При использовании неинвазивной ИВЛ маневр сопровождался повышением скорости линейного кровотока, с одновременным снижением податливости сосудистой стенки. У больных на инвазивной ИВЛ маневр prone-позиции приводил к снижению статического комплаенса.

4. Маневр prone-позиции при тяжелом течении COVID-19 вызывал у пациентов, которым проводилась кислородотерапия, повышение в крови уровня натрийуретического пептида (в 1,1 раза;  $p=0,04$ ) и его конечного фрагмента (в 1,8 раза;  $p=0,04$ ), у пациентов группы инвазивной вентиляции легких возрастание концентрации нитритов (в 1,3 раза;  $p=0,001$ ).

5. У пациентов, которым проводилась инвазивная ИВЛ, в крови были выше показатели N-концевого натрийуретического пептида как до маневра prone-позиции ( $H=14,05$ ;  $p<0,001$ ), так и после ( $H=11,63$ ;  $p=0,003$ ), чем у пациентов с менее инвазивными типами респираторной поддержки, при этом содержание нитритов в крови было меньше, как перед prone-позицией ( $H=14,05$ ;  $p<0,001$ ), так и после ( $H=6,78$ ;  $p=0,001$ ). Уровень нитратов был выше только перед маневром prone-позиции ( $H=15,52$ ;  $p=0,001$ ).

6. Разработанная на основе гемодинамических параметров при выполнении маневра prone-позиции пациентов с COVID-19 модель позволяет прогнозировать риск летального исхода с чувствительностью 0,65, специфичностью – 0,78.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 рекомендуется использование разработанной программы на основе оценки параметров гемодинамики (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022662083), которая обеспечивает возможность выделения группы больных, имеющих высокий риск летального исхода, для оптимизации тактики их лечения.

2. Пациентам с пневмонией, вызванной вирусом SARS-Cov-2, находящимся на неинвазивной респираторной поддержке, при выполнении маневра prone-позиции требуется расширенный гемодинамический мониторинг, контроль маркеров



повреждения сердечно-сосудистой системы для выявления отклонений состояния гемодинамики и их коррекции.

3. Пациентам с тяжелыми формами COVID-19 при выявлении изменений состояния гемодинамики с помощью методики компрессионной осциллометрии необходима коррекция состояния гемодинамики перед выполнением маневра прон-позиционирования.

4. Пациентам с тяжелыми формами COVID-19 при выявлении высокого риска летального исхода на основе разработанной программы оценки состояния гемодинамики при выполнении прон-позиционирования рекомендовано рассмотреть эскалацию респираторной поддержки.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Перспективным направлением является дальнейший анализ данных по изменению гемодинамики, респираторных параметров, биомаркеров с целью прогностической оценки тяжести течения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией и другими респираторными вирусными инфекциями. С практической точки зрения это имеет значение для подбора тактики лечения и сортировки пациентов на госпитальном этапе.

#### **Статьи, опубликованные в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus):**

1. Шилин Д.С. Гемодинамика при переводе в прон-позицию пациентов с COVID-19 / Д.С. Шилин, К.Г. Шаповалов. – DOI 10.15360/1813-9779-2021-3-32-41 // Общая реаниматология. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 32–41.

#### **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ:**

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022662083 Российская Федерация. Программа для прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19 / Шилин Д.С., Шаповалов К.Г., Мудров В.А.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022660325; дата поступления 06.06.2022; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 29.06.2022. – 1 с.

#### **Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России:**

1. Влияния маневра прон-позиции на некоторые респираторные параметры у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-COV-2 / Д.С. Шилин, Ф.Р. Чепцов, Ю.С. Трусова [и др.]. – DOI 10.52485/19986173\_2021\_1\_74 // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2021. – № 1. – С. 74–80. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2021/vlijanija->

manevra-pron-pozicii-na-nekotorye-respiratornye-parametry-u-pacientov-s-pnevmoniej-vyzvannoj-virusom-sars-cov-2

### **Работы, опубликованные в других изданиях:**

1. Shilin D.S. The difference in hemodynamic changes when using pron-position in patients with covid-19 on different respiratory support / D.S. Shilin, K.G. Shapovalov // Virtual Event. International Congress on Advanced Cardiology and Cardiovascular Research, March 30-31, 2022. – Paris, 2022. – P. 23–24.
2. Оценка полиорганной недостаточности по шкале SOFA у пациентов с COVID-19 при различных видах респираторной поддержки / Д.С. Шилин, А.А. Филиппов, Р.Б. Лубсанов, В.А. Коннов // Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Всероссийская конференция: сборник научных трудов, 28-29 апреля 2021 года, г. Чита. – Чита, 2021. – С. 89–92. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.
3. Оценка кислотно-щелочного состава и электролитов крови у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 на базе моностационара ГУЗ ГКБ№ 1 г. Читы / Д.С. Шилин, О.Ф. Литвинцев, Э.Д. Сультимов, Б.С. Бальжинимаев // Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Всероссийская конференция : сборник научных трудов, 28-29 апреля 2021 года, г. Чита. – Чита, 2021. – С. 92–94. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.
4. Shilin D.S. Changes in hemodynamics during the prone-position maneuver in patients with a new coronavirus infection / D.S. Shilin; supervisor: K.G. Shapovalov, Yu.G. Solovieva // Медицина завтрашнего дня: материалы XX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 20-23 апреля 2021 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 276. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-31-6.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление  
 АДп – артериальное давление пульсовое  
 АДуд – артериальное давление ударное  
 БАД – боковое артериальное давление  
 ВМР – временные методические рекомендации  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ДАП – диффузное альвеолярное повреждение  
 ИВЛ – инвазивная вентиляция легких  
 КТ – компьютерная томография  
 НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких  
 НФГ – нефракционированный гепарин  
 ОСВ – объемная скорость выброса  
 ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРДС– острый респираторный дистресс синдром  
ПДКВ – положительное давление в конце выхода  
ПСС – податливость сосудистой системы  
РЭ – расход энергии  
САД – систолическое артериальное давление  
СВ – сердечный выброс  
СИ – сердечный индекс  
СКАДп– скорость пульсового артериального давления  
СрАД– среднее артериальное давление  
СКлин– скорость линейного кровотока  
СПВ – скорость пульсовой волны  
УИ – ударный индекс  
УО ударный объем  
УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление  
ФС – УПСС фактическое/УПСС рабочее.  
ACE-2 – Angiotensin–converting enzyme 2  
BNP – brain natriuretic peptide  
COVID-19 –coronavirus disease 2019  
NO – Nitric oxide  
NT–proBNP– N–terminal prohormone of brain natriuretic peptide  
SARS-Cov-2 – severeacute respiratory syndrome–related coronavirus