

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://gptmu.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 посингромуный 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 академии» 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 прон-позиции снижается скорость линейного кровотока, увеличивается податливость сосудистой стенки.

2. Применение прон-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 аprobация 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 Congresson 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 (NO_2) и нитратов (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 (TECMÉ 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 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 невключения 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] | p3=0,02 |
| 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] | p1<0,001 p3<0,001 |
| 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] | p1=0,01 p3=0,01 |
| 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] | p1=0,04 p3=0,02 |
| 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] | p1=0,02 p2=0,01 |

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).

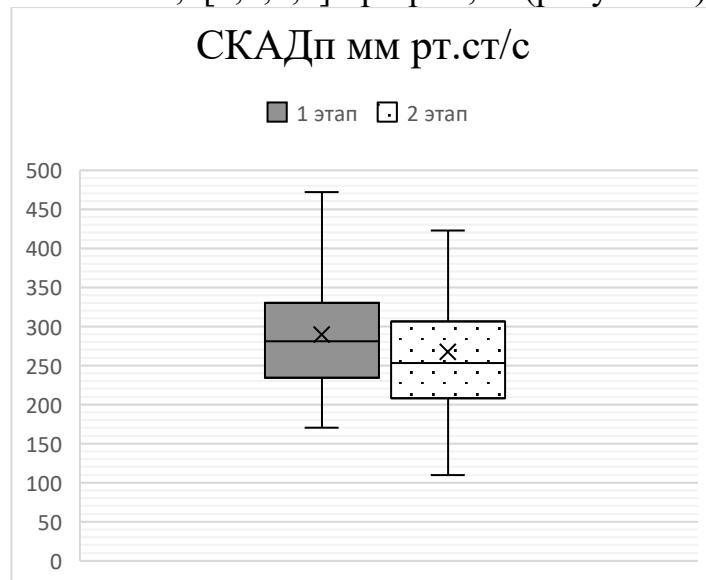


Рисунок 1 – Показатели скорости пульсового артериального давления у пациентов, получавших кислородотерапию потоком 5–10 литров.

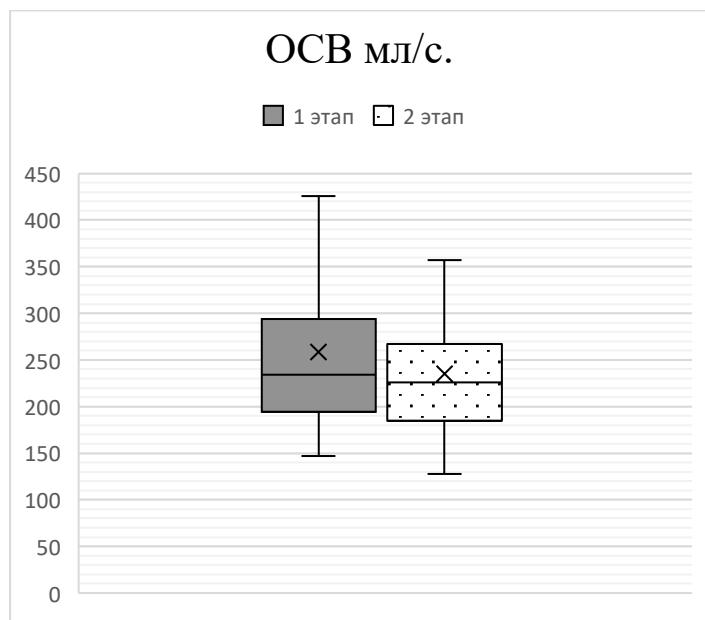


Рисунок 2 – Показатели объёмной скорости выброса у пациентов, получавших кислородотерапию потоком 5–10 литров.

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 p=0,04 | 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 p<0,001 | 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 инсулфляции 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 | Инсулфляция 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] | p2<0,001 p3<0,001 |
| УИ в положении на спине, мл/м ² | 40,5 [34,2; 44,0] | 38,0 [32,7;43,5] | 24,0 [19,0;31,0] | p2<0,001 p3=0,03 |
| УИ в положении на животе, мл/м ² | 88,0 [72,0;95,0] | 94,0 [85,7;103,2] | 83,0 [70,0;92,5] | p2<0,001 p3<0,001 |
| 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] | p2<0,001 p3<0,001 |
| 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] | p2<0,001 p3<0,001 |
| РЭ в положении на спине Вт. | 11,5 [9,6;12,7] | 12,5 [11,3;13,8] | 11,0 [9,5;12,3] | p1=0,02 |

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 инсулфляция 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 p2<0,001 p3=0,02 |
| 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] | p1<0,001 p2<0,001 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 p2<0,001 p3<0,001 |

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 p2<0,001 p3<0,001 |
| 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 p2<0,001 p3<0,001 |
| 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 p2<0,001 p3<0,001 |

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 пронировании 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] | p2<0,001 p3=0,02 |
| 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] | p2<0,001 p3=0,02 |
| NO ₃ в положении на спине, мкмоль/л | 25,5 [22,7;27,5] | 24,8 [24,4;30,5] | 37,5 [36,8;44,1] | p2<0,001 p3=0,02 |
| NO ₂ в положении на спине, мкмоль/л | 20,6 [79,7;24,1] | 24,1 [22,2;28,4] | 35,1 [34,5;41,5] | p2<0,001 p3=0,02 |
| NO ₂ в положении на животе, мкмоль/л | 20,1 [15,7;27,9] | 22,33 [19,03;26,83] | 44,68 [28,79;69,97] | p2<0,001 p3=0,02 |

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, выражющийся следующей формулой:

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

где K – коэффициент, отражающий вероятность летального исхода; ОСВ_1 – объемная скорость выброса (мл/с) в положении пациента на спине; МСЛЖ_1 – мощность левого желудочка (Вт) в положении пациента на спине; ПСС_2 – податливость сосудистой стенки (мл/мм рт.ст.) в положении пациента на животе; 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.

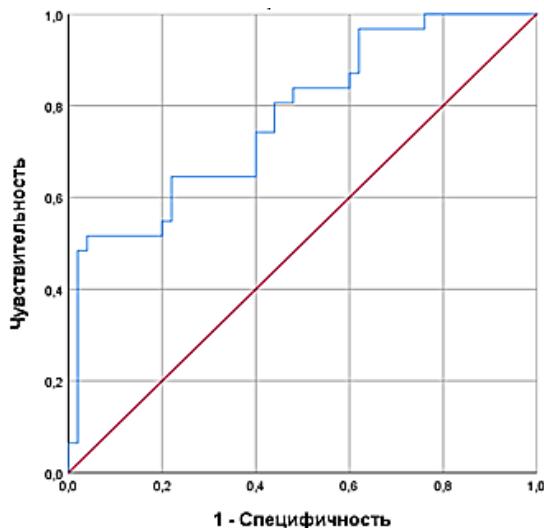


Рисунок 3 – Площадь под ROC-кривой

ВЫВОДЫ

- 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 пульсового 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 прон-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 прон-позиции у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, находящихся на инсуфляции 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 прон-позиции приводил к снижению статического комплаенса.

4. Маневр прон-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 концевого 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 прон-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 прон-позицией ($H=14,05$; $p<0,001$), так и после ($H=6,78$; $p=0,001$). Уровень нитратов был выше только перед маневром прон-позиции ($H=15,52$; $p=0,001$).

6. Разработанная на основе гемодинамических параметров при выполнении маневра прон-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 прон-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 Российской Федерации. 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 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus