

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Шаповалов Константин Геннадьевич

Чита – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>3</b>
<b>ГЛАВА 1 .....</b>	<b>10</b>
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ COVID-19.....	10
1.2 ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ COVID-19.....	16
1.3 ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ COVID-19 .....	20
1.4 ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ COVID-19 .....	28
1.5 ПРИМЕНЕНИЕ ПРОН-ПОЗИЦИИ В МЕДИЦИНЕ .....	39
<b>ГЛАВА 2 .....</b>	<b>42</b>
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>42</b>
2.1 Общая характеристика исследования.....	42
2.2 Клиническая характеристика исследуемых групп.....	43
2.3 Методы исследования .....	46
<b>ГЛАВА 3 .....</b>	<b>50</b>
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>50</b>
3.1 Исследование гемодинамики у пациентов с COVID-19 при выполнении маневра прон-позиции .....	50
3.2 Влияние маневра прон-позиции на некоторые респираторные параметры у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 .....	63
3.3 Влияние маневра прон-позиции на некоторые сосудистые биомаркеры у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 .....	65
3.4 Прогнозирование летального исхода у пациентов с COVID-19.....	69
<b>ГЛАВА 4 .....</b>	<b>74</b>
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>74</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>90</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>92</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>93</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>94</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>96</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В настоящее время мир сталкивается с новыми смертоносными инфекционными агентами. Растет число возникающих вспышек вирусных зоонозных заболеваний. К числу таких инфекций относятся тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), H5N1, пандемия гриппа A/H1N1 и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (SARS-CoV). Все эти и другие инфекции имели серьезные последствия для общественного здравоохранения [270].

Коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, является одним из наиболее серьезных разрушительных новых инфекционных заболеваний в настоящее время. COVID-19 был классифицирован как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение 30 января 2020 г. [147]. Затем он был охарактеризован ВОЗ как пандемия 11 марта 2020 г. [139,39]. Пандемия COVID-19 накладывает огромное разрушительное бремя на здоровье, жизнь, экономику с ограничением общественной деятельности всего населения во всем мире [123, 210].

Несмотря на развитие современных технологий, общству было необходимо время для адаптации к новому заболеванию. Потребовались годы для разработки эффективных клинических рекомендаций и их динамическое изменение в зависимости от новых мутаций вируса [282]. Сам вирус имеет свои особенности трансформации, особенности клинического течения и патогенеза [142,188,146]. В настоящее время большинство лечебных мероприятий носят посиндромный характер, направленный на замедление репликации вируса [142].

Основное внимание мирового научного сообщество приковано к изучению распространения вируса внутри организма и его клинические проявления [64]. Однако практически не изучено влияние на отдельные органы и системы. Недостаточно разработан вопрос о влиянии тяжелой формы инфекции,

проявляющейся в виде обширной двухсторонней пневмонии, на изменения вентиляционно-перфузионных отношений [230]. Такие отклонения могут быть одними из ведущих звеньев патогенеза и определять исход патологии.

Широкое распространение прон-позиционирования у пациентов с COVID-19 связано с купированием критической гипоксии, компенсацией состояния дыхательной системы и возможностью отсрочить эскалацию респираторной поддержки [111]. Однако недостаточно изучен вопрос о влиянии маневра на состояние других органов и систем. Безусловно, прон-позиционирование влияет не только на открытие альвеолярных единиц, но и увеличивает и перераспределяет кровоток во всей системе [182]. Влияние этих процессов может иметь как положительный, так и отрицательный характер [111, 182, 257].

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время широко известно о влиянии новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. В большей степени исследования направлены на выявления патологических изменений, связанных с ними. В литературе отсутствуют исследования о влиянии разных подходов при лечении на состояние гемодинамики и исход при COVID-19.

Использование пронирования пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в большей степени, связано с улучшением газообмена. Во многих исследованиях доказано положительное влияние на респираторный статус пациента при прон-позиционировании, но в то же время совсем не раскрыт вопрос о влиянии на другие органы и системы.

Вышеизложенное делает актуальным исследование параметров центральной гемодинамики и биомаркеров у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также поиск новых методов оценки тяжести состояния пациентов при пронировании.

## **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-позиционировании пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым проводилась механическая вентиляции.

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**

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

В рамках исследования разработана прогностическая модель, позволяющая на основании полученных результатов осуществлять индивидуальное прогнозирование риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, находящихся на респираторной поддержке.

### **Методология и методы исследования**

В процессе проводимого исследования выполнено измерение состояния гемодинамики комплексом аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия) пациентам, находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии в ГУЗ “Городская клиническая больница № 1” в г. Чите. Взяты образцы венозной крови, детально изучена медицинская документация. Для сравнения пациентов были сформированы 3 основных группы.

Первая группа включала пациентов, получавших кислородотерапию через лицевую маску, объем потока составлял не более 10 литров в минуту. Вторую группу составили пациенты, которым проводилась неинвазивная вентиляция легких. Третья группа – больные, которым осуществлялась инвазивная вентиляция легких.

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

Работа проводилась в соответствии с решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России протокол № 102 от 15.05.2020 г. и утвержденных локальных протоколов лечения. Диагностика и лечение COVID-19 осуществлялись в соответствии с принятыми временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

### **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» Министерство здравоохранения Российской Федерации. Работа прошла апробацию на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО ЧГМА.

### **Основные 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 компляенса.
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.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в участии во всех этапах исследования: разработке идеи и дизайна, формулировке целей и задач исследования, наборе клинического материала, заполнении медицинской документации, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования, проведении статистической обработки данных и их интерпретации, обобщении полученных результатов. Автор самостоятельно готовил материал для научных публикаций и устных докладов. По результатам исследования выполнены основные публикации по теме диссертационной работы, оформлена рукопись.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

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

## **Объем и структура 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 12 отечественных и 335 зарубежных источников.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Определение, классификация, эпидемиология, этиология и патогенез COVID-19

Коронавирусы, принадлежащие к семейству Coronaviridae, вызывают респираторную инфекцию у млекопитающих, таких как летучие мыши, верблюды и замаскированные пальмовые циветы [306, 18]. Симптомы и тканевой тропизм коронавирусной инфекции могут различаться у разных видов хозяев [341]. У людей коронавирусные инфекции могут протекать бессимптомно или сопровождаться лихорадкой, кашлем, одышкой и раздражением желудочно-кишечного тракта [57, 211]. В некоторых случаях, особенно у лиц пожилого возраста и лиц с ослабленным иммунитетом, коронавирусные инфекции могут приводить к развитию тяжелой пневмонии с последующей смертью пациента [342].

На сегодняшний день было зарегистрировано три крупных вспышки коронавируса, причем самой последней эпидемией было распространение нового коронавируса 2019 года (2019-nCoV, позднее названного SARS-CoV-2), который, как известно, вызывает коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19) [166, 275]. 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила глобальную чрезвычайную ситуацию в связи со вспышкой нового коронавируса в городе Ухань, расположенном в китайской провинции Хубэй [288]. 24 февраля 2020 г. ВОЗ признала, что SARS-CoV-2 может распространяться по всему миру и вызывать вспышку пандемии [333, 17]. Впоследствии, 11 марта 2020 г., ВОЗ объявила COVID-19 пандемией [345].

Количество пациентов в критическом состоянии превысило возможности медицинской системы, операционные использовались в качестве отделений интенсивной терапии, а временные вспомогательные больницы были инициированы для оказания помощи в некритических случаях [325, 94, 22, 13, 93, 152].

Коронавирусы были названы в честь латинского слова *corona*, означающего корону или ореол, из-за короноподобных шипов на их поверхности, которые видны при просмотре под электронным микроскопом [334]. Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы, содержащие несегментированный, одноцепочечный РНК-ген примерно 32 килобаз, что делает его самым большим известным геномом РНК-вируса [264, 127, 283, 51, 179, 124]. Коронавирусы относятся к подсемейству *coronavirinae* семейства *Coronaviridae*, отряду *nidovirales*. Подсемейство *Coronavirinae* состоит из четырех родов: альфакоронавирус, бетакоронавирус, дельтакоронавирус и гаммакоронавирус, при этом штамм SARS-CoV-2 классифицируется как бетакоронавирус на основании анализа последовательности генома [283, 51]. Известно, что геном коронавируса имеет 5'-кэн и 3'-поли (А) хвост; следовательно, при инфицировании клетки-хозяина геном действует как мРНК для трансляции полипротеинов репликазы, необходимых для репликации вируса [264].

Сообщалось, что коронавирусы преимущественно обитают в животных резервуарах, таких как летучие мыши, мыши, крысы, куры, собаки, кошки, лошади и верблюды [306, 144]. Недавно вирус развил способность инициировать эпидемию, адаптируясь к людям посредством зоонозной передачи, аналогично предыдущей вспышке вируса Зика в 2015 году [143, 148, 294]. Сообщается, что летучие мыши являются основным переносчиком и резервуаром широкого спектра вирусов, включая коронавирус, что делает пересечение барьера между животными и людьми весьма вероятным из-за большого количества летучих мышей, которые собираются в сообщества, и их способности путешествовать на большие расстояния [84]. Коронавирусы человека были впервые обнаружены в 1960-х годах [339]. На сегодняшний день исследования выявили семь различных штаммов коронавирусов человека. Известно, что четыре распространенных штамма коронавируса, включая 229E, NL63, OC43 и HKU1, вызывают легкие инфекции дыхательных путей во всем мире [271, 160]. Коронавирусы, ранее известные как поражающие животных, могут эволюционировать и адаптироваться для заражения людей, что приведет к появлению нового вируса и

возможности вспышки пандемии [157]. SARS-CoV, MERS-CoV и более поздний SARS-CoV-2 являются примерами вирусов, пересекающих барьер между животными и людьми, и, как известно, вызывают более тяжелые симптомы у человека [63].

SARS-CoV-2, который имеет 79% сходства последовательностей с SARS-CoV, принадлежит к роду Sarbecovirus. Этот вирус кодирует набор структурных белков (мембранный белок, белок нуклеокапсида, белок оболочки и шиповидный гликопротеин), неструктурных белков (большинство из которых составляют вирусный комплекс репликации и транскрипции) и вспомогательных белков. Структурные белки вместе с липидным бислоем, полученным от хозяина, образуют оболочечный вирион, или вирусную частицу, который доставляет вирусную геномную РНК в клетку [140, 14, 274]. Основной детерминантой тропизма коронавируса является гликопротеин шипа, образующий триммеры на поверхности вирионов [161].

Вирион коронавируса состоит из белков нуклеокапсида (N), мембранны (M), оболочки (E) и шипа (S), которые являются структурными белками. Этапы проникновения вирусных частиц, включая прикрепление к мембране клетки-хозяина и слияние, опосредуются гликопротеином S. Входные гликопротеины многих вирусов, включая ВИЧ-1, вирус Эбола и вирусы птичьего гриппа, в инфицированных клетках расщепляются на две субъединицы — внеклеточную и трансмембранныю (то есть расщепление происходит до высвобождения вируса из клетки, которая его продуцирует). Точно так же белок S некоторых коронавирусов расщепляется на субъединицы S1 и S2 в процессе их биосинтеза в инфицированных клетках, тогда как белок S других коронавирусов расщепляется только при достижении ими следующей клетки-мишени. SARS-CoV-2, как и MERS-CoV, относится к первой категории: его S-белок расщепляется пропротеинконвертазами, такими как фурин, в клетках-продуцентах вируса [66, 303]. Следовательно, белок S зрелого вириона состоит из двух нековалентно связанных субъединиц: субъединица S1 связывает ACE2, а субъединица S2 закрепляет белок S на мембране. Субъединица S2 также включает пептид слияния

и другие механизмы, необходимые для обеспечения слияния мембран при инфицировании новой клетки [176]. Другим путем проникновения, который может использоваться вирусом, является эндосома, в которой катепсины могут расщеплять шиповидный белок, но этот путь неэффективно используется в первичных эпителиальных клетках [176, 261, 67, 194, 45].

В недавних исследованиях сообщалось о высоком сродстве вирусов к преодолению барьеров для передачи [318]. Распространение коронавируса считается идеальным условием для появления мутаций, ускользающих от иммунитета. Первоначально это может приводить к частичной устойчивости, если варианты коронавируса будут развиваться дальше [289]. Стоит отметить, что чем выше уровень инфицирования, тем выше вероятность мутаций. Это помогает вирусу выжить и размножиться [318]. Эволюция вируса не будет контролироваться, пока популяция не приблизится к коллективному иммунитету [289].

В глобальном масштабе в связи с передачей вируса в последнее время появилось много вариантов SARS-CoV-2 [305]. Различные уровни генетических изменений в основном обусловлены некоторыми факторами, в том числе глобальным отсутствием иммунитета против этого нового возбудителя. Кроме того, частота мутаций SARS-CoV-2, кодирующих фермент с функцией корректуры, повышает точность процессов репликации [291]. Результаты исследований генов COVID-19 показали, что в 203346 геномах человека SARS-CoV-2 отслеживалось 26844 одиночных мутации, при этом наиболее распространенные мутации касались S-белков и NSP3 [177]. К концу декабря 2020 года в белке S было обнаружено около 5000 мутаций. Мутации вируса, которые приводят к появлению новых штаммов, распространены по всему миру, особенно в Соединенном Королевстве, например, линия B.1.1.7 и вариант 20I/501Y.V1. Этот вариант распространяется из-за нескольких изменений белка шипа (S), включая делецию 145, N501Y, делецию 69–70, D614G, A570D, T716I, P681H, D1118H и S982A [177]. Дополнительный новый штамм, обнаруженный в Южной Африке (линия B.1.351, вариант 20H/501Y.V2), включает восемь мутаций S-белка:

D80A, L18F, R246I, D215G, E484K, K417N, A701V и N501Y. Вариант 20J/501Y.V3 и линия P.1 также распространились в Бразилии посредством трех мутаций белка S, N501Y, E484K и K417N, общих с 20J/501Y.V2 [177, 119]. Наиболее существенным признаком всех этих вариантов является то, что они имеют общую мутацию N501Y, касающуюся шиповидного белка (S) SARS-CoV-2, который считается основной мишенью большинства вакцин против COVID-19.

Легкие и сердце относятся к органам, наиболее поражаемым COVID-19 [217]. В легких описана типичная картина повреждения — диффузное альвеолярное повреждение [217], неспецифическая картина интерстициальной пневмонии, которая развивается в несколько фаз (эксудативную, пролиферативную и фиброзную). Она характеризуется гиалиновыми мембранами на ранних стадиях и фиброзом на более поздних стадиях [241]. Обычно сообщают об интерстициальных лимфоцитарных инфильтратах с преобладанием CD4-позитивных Т-клеток [241, 26, 181]. Хотя некоторые авторы предполагают, что при тяжелых инфекциях организующаяся пневмония характеризуется образованием внутриальвеолярных фибриновых шариков без гиалиновых мембран [262, 240]. Важным общим признаком является наличие микрососудистых тромбов и связанных с ними кровоизлияний. Другие находки включают реактивные пневмоциты и многоядерные гигантские клетки. Несколько известно, вирусных включений, связанных с этой инфекцией, не зарегистрировано [16]. В сердце гипертрофия миоцитов является частым признаком, вероятно, связанным с развитием инфекционных миокардитов [92].

Гистологическое исследование случаев ОРДС выявило распространенную картину гистологического повреждения легких, известную как диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) [44, 43, 97, 260, 331]. Термин «диффузное альвеолярное повреждение» был введен Katzenstein в 1976 г. для описания типа повреждения легких, характеризующегося «повреждением клеток эндотелиальной и альвеолярной выстилки, которое приводит к эксудации жидкости и клеток, а в некоторых случаях прогрессирует до обширного интерстициального фиброза» [277]. ДАП обычно характеризуется начальной эксудативной фазой с отеком,

отмирающими клетками, гиалиновыми мембранами и воспалением. В некоторых случаях может быть фиброзная фаза в основном в пределах альвеолярных перегородок. Клинический ОРДС может быть обусловлен широким спектром предрасполагающих факторов, в том числе вирусной инфекцией.

Гистологическое исследование тканей легких умерших с COVID-19 при вскрытии показало, что ДАП является преобладающим типом поражения легких [77]. ДАП в легких умерших людей с COVID-19 проявляется признаками экссудативной и пролиферативной фаз с интерстициальным и внутриальвеолярным отеком, отмирающими пневмоцитами, гиалиновыми мембранами, тромбозом микрососудов, капиллярным застоем и гиперплазией эндотелиоцитов 2 типа [77, 183]. Гибель пневмоцитов была подтверждена секвенированием отдельных клеток и иммуноокрашиванием легких COVID-19, которые действительно показали снижение количества клеток эндотелиоцитов 1 и 2 типа по сравнению с контрольными легкими [197, 34, 76]

Гибель или повреждение альвеолярных клеток приводит к разрушению альвеолярного эпителия, что вызывает еще одну ключевую особенность экссудативной фазы ДАП, наблюдавшуюся при COVID-19. Для него характерен дисбаланс между активацией коагуляции и ингибированием фибринолиза [226]. Этот процесс приводит к образованию гиалиновых мембран, богатых фибрином, которые закрывают альвеолы, что приводит к скоплению жидкости, и также ограничивают кислородный обмен [87]. Тот же процесс отвечает за образование фибриновых тромбов, которые обнаруживаются в мелких артериальных сосудах (диаметром менее 1 мм) в наиболее тяжелых случаях COVID-19 [187, 120, 122]. Пациенты с фибриновыми тромбами имеют повышенный уровень D-димеров, продуктов деградации фибрина, которые накапливаются при фибринолизе [226], и высокие уровни фермента связаны с фатальными исходами при COVID-19 [226, 187]. Низкое количество тромбоцитов связано с тяжелым течением COVID-19 [187]. Было показано, что раннее начало профилактической антикоагулянтной терапии предотвращает тяжелое заболевание и смерть госпитализированных пациентов с COVID-19, что позволяет предположить, что коагуляция играет

важную роль в патофизиологии SARS-CoV-2. Протромботическое состояние, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, напоминает процесс, известный как иммунотромбоз, при котором иммунная система и система свертывания взаимодействуют, блокируя патогены и ограничивая их распространение [122].

## **1.2 Значение биомаркеров при COVID-19**

Существенными чертами тяжелого течения COVID-19, сопровождающегося ОРДС, в отличие от легкой формы, являются критерии наличия бактериальной инфекции, повышенный уровень ферритина [155, 330], BNP [80, 202, 278], NT-proBNP [167, 27], NO [156, 216, 285], С-реактивного белка [269, 253, 98] и прокальцитонина [69, 71], а также эозинопения [79, 337].

Кроме того, гипервоспаление, вызванное цитокинами, в легких пациентов с COVID-19 тесно связано с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек [89, 302, 208, 347, 267, 209], которые легко образуются в ответ на присутствие грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибков [207], но обнаруживаются только в небольших количествах при вирусных инфекциях [276]. Присоединение вторичной инфекции, как правило, у пациентов с тяжелой формой сопровождается усугублением состояния и развитием осложнений.

Сепсис продолжает оставаться ведущей проблемой общественного здравоохранения во всем мире [99, 279, 145, 343, 48, 245]. С ростом использования передовых лабораторных технологий возобновился интерес к использованию биомаркеров при сепсисе для помощи в более точном и целенаправленном принятии решений [48, 245, 315, 130]. Натрийуретические пептиды и нитраты все чаще признаются в роли биологически активных факторов, участвующих в формировании различных сердечно-сосудистых осложнений. Они обычно повышенны у пациентов в критическом состоянии и нередко ассоциированы с фатальными для пациента осложнениями [220].

Активация тромбоцитов регулируется множеством положительных и отрицательных стимулов, которые регулируют состояние системы гемостаза.

Положительные стимуляторы тромбоцитов включают субэндотелиальный коллаген, тромбин, образующийся в результате каскада коагуляции, а также АДФ и тромбоксан А<sub>2</sub>, которые высвобождаются из самих тромбоцитов [301]. Основными негативными регуляторами тромбоцитов являются простациклин (простагландин I<sub>2</sub> [PGI2]) и оксид азота (NO), которые продуцируются сосудистым эндотелием. Дисбаланс между положительными и отрицательными стимулами тромбоцитов способствует патогенезу тромботических нарушений, таких как инфаркт миокарда, инсульты, тромбозы [293, 151, 320, 198, 219, 268].

Оксид азота (NO) является свободным радикалом, играющим важную патофизиологическую роль в регуляции сердечно-сосудистой и иммунной систем [184]. Недавние исследования показали, что уровни NO снижались у пациентов с COVID-19, что, как предполагалось, тесно связано с сосудистой дисфункцией и иммунным воспалением. Большая часть эндогенного NO при инфекции SARS-CoV-2 высвобождается в результате некроза пораженных участков легких, кровоснабжающих обширной сетью капилляров [311]. Однако в то же время внутренняя экспрессия eNOS сопровождается большим потреблением кислорода, дефицит которого при COVID-19 замедляет физиологическую экспрессию нитритов [311].

Эндогенный NO, происходящий из эндотелиальной NOS (eNOS), в эндотелии сосудов действует как критический негативный регулятор функции тромбоцитов *in vivo* [200, 199], а дефицит eNOS связан с эндотелиальной дисфункцией и рядом сердечно-сосудистых заболеваний [31, 186]. Тем не менее, внутренняя экспрессия eNOS в тромбоцитах остается спорной [235], и в ряде исследований сообщалось об отсутствии белка eNOS или мРНК в тромбоцитах, а также об отсутствии функциональной роли NO тромбоцитов [215]. Однако имеются убедительные доказательства того, что тромбоциты генерируют NO [213], так что источник эндогенного NO в тромбоцитах остается неясным. Совсем недавно было показано, что NO образуется не только через NOS, но и за счет восстановления неорганических нитритов [42]. У людей пищевые нитраты концентрируются и секretируются слюнными железами и восстанавливаются до

нитритов анаэробными бактериями на языке [15]. Нитрит всасывается в кровоток и химически восстанавливается до NO с помощью различных механизмов, включая ферментативные процессы, обеспечивающие механизм локальной доставки NO к клеткам независимо от NOS [15]. Пероральное введение нитратов снижает артериальное давление [24] и умеренно снижает агрегацию тромбоцитов ex vivo у здоровых добровольцев [49], демонстрируя потенциальную ценность неорганических нитратов как модуляторов сердечно-сосудистой функции. Способность нитратов/нитритов воздействовать на тромбоциты в контексте эндотелиальной дисфункции *invivo* требует дальнейшего исследования [200].

Натрийуретические пептиды представляют собой пептидные гормоны, высвобождаемые в основном сердечной мышцей в ответ на повышенный объемный статус и напряжение стенок, которые являются ключевыми элементами физиологии сердечно-сосудистой системы [205]. Мозговой натрийуретический пептид представляет собой обычно измеряемый пептид, который высвобождается в условиях, приводящих к увеличению объема и повышенному давлению на стенку миокарда. Физиологические функции BNP включают релаксацию вазомоторного тонуса, угнетение симпатической активности, снижение сердечной преднагрузки, усиление почечного кровотока, усиление натрийуреза и диуреза [165].

Плазменный BNP стал важным инструментом в принятии клинических решений относительно диагностики, лечения и стратификации риска сердечной недостаточности [191, 233]. Помимо сердечной недостаточности, его также изучали при стенокардии, перикардите и различных не сердечно-сосудистых состояниях, таких как почечная недостаточность, гипертиреоз, легочная эмболия, анемия и послеоперационный период [307, 203, 125, 102]. Плазменный BNP и N-концевой промозговой натрийуретический пептид считаются сопоставимыми с точки зрения диагностики, оценки и мониторинга пациентов с сердечной недостаточностью [54].

Проспективные исследования показали, что концентрация BNP в плазме позволяет надежно идентифицировать пациентов с развивающейся сепсис-

индуцированной депрессией миокарда [153]. Недавно были проведены метаанализы, рассматривающие как BNP, так и NT-proBNP, которые показали умеренную прогностическую ценность для прогнозирования смертности у пациентов с сепсисом [204].

Пациенты с COVID-19 имеют сердечно-сосудистую дисфункцию [250]. Считается, что BNP образуется в результате растяжения стенки миокарда желудочков, но при сепсисе могут играть роль и другие факторы, такие как степень воспаления, применение вазопрессорных препаратов, а также острая почечная недостаточность [232]. Основной механизм повышения уровня BNP и NT-proBNP при критическом сепсисе остается неясным [316].

Повышенные уровни BNP были описаны даже при отсутствии явной желудочковой дисфункции и коррелировали с уровнями С-реактивного белка [50], что позволяет предположить, что это значение также может быть показателем тяжести воспаления. Остается неясным, связан ли механизм повышения BNP у пациентов с сепсисом в критическом состоянии исключительно с сердечно-сосудистой недостаточностью или же на него влияют другие факторы, такие как системное воспаление.

И наоборот, в некоторых исследованиях не удалось показать корреляцию между повышенным уровнем BNP и смертностью [255]. Маклин и др. 2007 показали, что уровни BNP повышены у пациентов с сепсисом и септическим шоком при наличии или отсутствии сердечной дисфункции; однако они не показали какой-либо прогностической значимости исходных уровней или ежедневных изменений уровней [255].

Таким образом, нет достаточного количества исследований ключевых изменений биомаркеров поражения сердечно-сосудистой системы при тяжелом течении COVID-19. Вклад вазоактивных энзимов в патогенез новой коронавирусной инфекции требует дополнительного изучения для оптимизации диагностических, лечебных и прогностических подходов при лечении данного заболевания.

### **1.3 Изменения состояния гемодинамики при COVID-19**

#### *Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19*

Вирус SARS-CoV-2 атакует преимущественно дыхательную систему, но оказывает неблагоприятное воздействие и на сердечно-сосудистую систему [244]. Таким образом, у пациентов с COVID-19 могут развиться миокардит, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, различные аритмии, тромбоэмболия и остшая сердечная недостаточность [314, 60, 61]. Лабораторные данные у пациентов с COVID-19 в Ухане выявили повышение уровня высокочувствительного сердечного тропонина I, креатинкиназы [73], С-реактивного белка и N-концевого мозгового натрийуретического пептида [244]. Кроме того, электрокардиограмма пациентов с COVID-19 показала минимальную диффузную элевацию сегмента ST, которая была более заметна в нижних и боковых отведениях, и депрессию сегмента ST с инверсией зубца Т в отведениях V1 и aVR [244].

Инфекции SARS-CoV-2, как правило, подавляют ACE-2, что может способствовать дисфункции миокарда и, следовательно, влиять на сердечно-сосудистую систему в целом [91, 118, 169]. Однако еще предстоит выяснить, влияет ли SARS-CoV-2 напрямую на сердечно-сосудистую систему путем нацеливания на клетки, экспрессирующие ACE-2 [229,159]. Другая теория может включать косвенное влияние иммунного ответа на SARS-CoV на сердце наряду с кровеносными сосудами [28]. Последующее 12-летнее наблюдение за 25 пациентами, выздоровевшими после инфекции SARS-CoV, показало, что у 68% развилась гиперлипидемия, у 44% развились нарушения сердечно-сосудистой системы и у 60% возникли нарушения метаболизма глюкозы [28]. Кроме того, метаболический анализ показал, что у пациентов с инфекцией SARS-CoV в анамнезе происходит нарушение регуляции липидного обмена. У этих пациентов сывороточные уровни лизофосфатидилхолина, свободных жирных кислот, фосфатидилглицерина и лизофосфатидилэтаноламина были значительно повышены по сравнению с пациентами без инфекции SARS-CoV в анамнезе [28,90]. Тем не менее, основные процессы, посредством которых инфекция SARS-

CoV вызывает нарушения метаболизма липидов и глюкозы, остаются неясными [83]. Учитывая, что COVID-19 имеет сопоставимую структуру и патогенез SARS-CoV-2, то этот новый вирус также может вызывать хроническое поражение сердечно-сосудистой системы [28].

Повреждение миокарда характеризуется повышением уровня тропонина, которое может возникать до ишемии миокарда или неишемических процессов, таких как миокардит [90, 61]. Согласно предыдущим исследованиям, MERS-CoV может вызывать сердечную недостаточность и острый миокардит у инфицированных пациентов [28, 154, 295, 100]. Поскольку SARS-CoV-2 и MERS-CoV обладают схожей патогенностью [270, 147], повреждение миокарда также может возникать у лиц с COVID-19 из-за миокардита и гипоксии, предшествующих тяжелой респираторной инфекции и ОРДС. Результаты вскрытия предполагают инфильтрацию миокарда интерстициальными мононуклеарными воспалительными клетками, которые состоят из макрофагов и, в меньшей степени, CD4+ Т-клеток [70, 224]. Точно так же у пациентов с COVID-19 наблюдались случаи тяжелого миокардита со снижением систолической функции [70]. Повышенные уровни биомаркеров, таких как сывороточный тропонин и натрийуретические пептиды, были зарегистрированы у нескольких пациентов с COVID-19 [243, 75]. В метаанализе четырех исследований с участием 341 пациента было отмечено, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 уровень тропонина I был значительно выше, чем у пациентов с легкой формой заболевания (25,6, 95% ДИ 6,8–44,5) [309]. Отчеты также показали, что острая сердечно-сосудистая патология, которая включает повышение сердечных биомаркеров при наличии электрокардиографических и эхокардиографических нарушений, часто встречается у пациентов с COVID-19 и связана с неблагоприятными исходами. Несомненно, риск смерти у пациентов с COVID-19 был значительным у пожилых пациентов с диабетом, хроническим заболеванием легких или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [243, 38]. Несколько когортных исследований среди госпитализированных пациентов в Китае показали, что повреждение миокарда произошло у 7–17% пациентов с COVID-19

[38], и значительно чаще встречалось у тех, кто был госпитализирован в отделение интенсивной терапии (22,2% против 2,0%,  $p<0,001$ ) и среди умерших пациентов (59% против 1%,  $p<0,0001$ ) [309]. Тем не менее, пока нет данных, свидетельствующих о наличии SARS-CoV-2 в ткани миокарда [68]. Основные процессы острого повреждения миокарда в результате инфекции COVID-19 могут быть связаны с ACE<sub>2</sub>, поскольку он широко распространен не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе [20].

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией имеются условия для возникновения критических состояний при COVID-19. Главным их проявлением являлась нестабильность гемодинамики. Можно выделить 3 патофизиологических механизма, возникающих при этом: стаз, турбулентный кровоток, изменения комплаенса сосудов.

Застой крови, обычно понимаемый как снижение линейной скорости крови, возникает в основном из-за трех факторов: физической активности или ее отсутствия, изменений внутренних свойств крови (вязкости) и обструкции пути кровотока. Из них широко приписываемым гемодинамическим фактором, приводящим к тромбозу в тяжелых случаях COVID-19, является застой крови из-за длительной иммобилизации пациента [196]. Хотя случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут быть связаны с длительными периодами постельного режима, это само по себе не объясняет всего гемодинамического вклада в другие типы тромбоза, наблюдаемые у пациентов с COVID-19.

При гипервязкости резко возрастает сопротивление току крови, нарушая кровоток по системе микроциркуляторного русла. Повышенная вязкость замедляет время прохождения крови по микроциркуляторному руслу с возможной адгезией эритроцитов и сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда к эндотелию, что может инициировать стаз [329].

Препятствие пути потока может произойти через два различных механизма. Повреждение эндотелия, вызванное SARS-CoV-2, приводит к воспалению и вазоконстрикции. Вазоконстрикция уменьшает кровоток в месте повреждения и более выражена в мелких сосудах и капиллярах, например, альвеолярных

капиллярах; месте диффузного альвеолярного повреждения и массивного капиллярного скопления, сопровождающихся микротромбами в тяжелых случаях COVID-19 [239]. Другой механизм обструкции пути кровотока связан с накоплением тромба в сосудистой сети, что вызывает застой кровотока ниже тромба. Обструкция пути потока также увеличивает сопротивление кровотоку.

Повреждение сосудов и активация компонентов крови из-за турбулентности могут способствовать тромбозу. Индуцированный турбулентностью тромбоз в первую очередь инициируется из-за сдвигающего воздействия на кровь и сосуды. Путь кровотока может быть значительно изменен из-за вазоконстрикции, вызванной повреждением эндотелия, или из-за накопления локального тромба. Турбулентность может привести к образованию локальных областей рециркуляции или застоя, которые связаны с отложением тромбоцитов. В одном исследовании с несколькими пациентами с COVID-19 экстренное ультразвуковое исследование выявило хаотический или турбулентный поток в системе глубоких вен [336]. Данные УЗИ указывают на возможность частичной окклюзии сосуда, приводящей к турбулентности и зонам рециркуляции ниже по течению от закупорки.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 вероятность возникновения турбулентного кровотока в микроциркуляторном русле из-за частичной окклюзии, вызванной микротромбами, невелика, учитывая малую длину чешуек в капиллярах. В капиллярах более вероятно, что любое сокращение пути потока приводит к быстрой окклюзии из-за невозможности прохождения эритроцитов. Турбулентность гораздо более вероятна в более крупных сосудах, где частичные окклюзии вызывают увеличение скорости кровотока и скорости сдвига.

Нефизиологический низкий комплаенс сосудов стенки и колебательное напряжение сдвига стенки, обнаруженные в локализованных областях стаза или турбулентности, способствуют эндотелиальной пролиферации, морфологическим вариациям, вазоконстрикции, коагуляции и агглютинации тромбоцитов [223, 196]. Неблагоприятное, нефизиологическое высокое значение комплаенса стенки повреждает эндотелий, вызывая экзоцитоз фактора Виллебранда, который

прикрепляется к стенке сосуда, связывая и удерживая тромбоциты [236]. Затем тромбоциты быстро активируются, вызывая агрегацию, а активированные тромбоциты также могут способствовать активации факторов свертывания крови. Агрегаты вырастают до размеров, при которых фактор Виллебранда больше не может связываться с эндотелиальными клетками против силы кровотока и высвобождается в кровоток, или, если сила кровотока недостаточна для их смещения, их рост приводит к возможной закупорке сосуда [329]. Физиологический комплаенс стенки влияет на эндотелиальные клетки сосудов посредством активации клеточных сигнальных каскадов. Впоследствии это приводит к резкому высвобождению вазодилататоров, ключевых регуляторов гомеостаза и антитромботических факторов, таких как оксид азота и простациклин [331]. Оксид азота также является важным ингибитором агрегации тромбоцитов и миграции лейкоцитов. Эндотелиальная дисфункция подавляет эндотелиальную синтазу оксида азота с сопутствующим снижением продукции оксида азота у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [149]. Считается, что дефицит оксида азота способствует гипертензии и образованию тромбов [310].

Помимо напряжения сдвига, действующего на эндотелий, оно также действует на кровь и ее составляющие. Нефизиологические уровни напряжения сдвига индуцируют структурный переход vWF из глобулярного состояния в конформацию вытянутой цепи, инициируя адгезию тромбоцитов [141]. Плазменный фактор Виллебранда прилипает к открытому коллагену, захватывая циркулирующие тромбоциты. Захваченные тромбоциты подвергаются более длительному воздействию высоких скоростей сдвига, вызывая активацию, способствуя дальнейшему высвобождению vWF и увеличению захвата тромбоцитов. По мере роста тромба он все больше закупоривает сосуд и еще больше увеличивает скорость сдвига и напряжение сдвига [62]. Хорошо известно, что более высокие напряжения сдвига приводят к большей агрегации тромбоцитов в присутствии фактора vWF [313]. У пациентов с COVID-19 наблюдались резко повышенные уровни фактора Виллебранда [121], что привело к гипотезе о том, что фактор Виллебранда наряду с высоким напряжением сдвига

вносит значительный вклад в патогенез заболевания и клинические протромботические проявления коагулопатии, связанной с COVID-19.

У пациентов с COVID-19 нестабильность гемодинамики может быть спровоцирована множеством патофизиологических процессов, таких как сепсис, иммунотромбозы, механическая вентиляция, острая почечная недостаточность, отек мозга. Их изучение и ранняя диагностика улучшит исходы у пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

### **1.3.1 Методика компрессионной осциллометрии при оценке состояния гемодинамики**

Принцип определения показателей артериального давления методом объемной компрессионной осциллометрии заключается в измерении плавно изменяющегося избыточного давления воздуха в манжете, закрепленной на руке (ноге) обследуемого пациента, и одновременной регистрации осциллометрической кривой его артериального пульса.

Комплекс работает следующим образом. С момента начала измерений начинается компрессия манжеты. Под воздействием пульсирующего тока крови по артерии пациента происходит изменение объема воздуха в манжете, что вызывает изменение избыточного давления. Давление подается на вход тензорезистивного датчика, где преобразуется в пропорциональные электрические сигналы, поступающие для регистрации и обработки на персональную электронно-вычислительную машину. По завершению обработки данных на экране монитора индицируется осциллометрическая кривая артериального пульса, график линейно нарастающего давления воздуха в манжете, а также определенные показатели гемодинамики системы кровообращения пациента.

Расширенный гемодинамический мониторинг необходим для объективной оценки эффективности проводимой интенсивной терапии. Чем тяжелее состояние пациента, тем более многопараметрическим должен быть мониторинг. Компрессионная осциллометрия приобрела широкое распространение во всем мире для оценки артериальной давления, как рутинный метод догоспитального

этапа, для оценки функционального состояния у здоровых [3,3,8,9]. Он также используется для исследования и прогнозирования кардиоваскулярного риска у пациентов с гипертонической болезнью [1].

В метаанализе, выполненном Wagner L.N at al. (2022) подтверждена достоверность НИАД осциллометрическим способом по сравнению с инвазивной методикой у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [23].

Для измерения сердечного выброса также используют компрессионную осциллометрию. Выполнен ряд исследований, посвященных сравнению неинвазивных и инвазивных методик измерения сердечного выброса [6]. Так, Мазурок В.А. опубликовал результаты, где в качестве инвазивного способа использовали метод препульмональной термодиллюции (катетеризировали легочную артерию (катетером Свана—Ганса) и гемодинамический монитор «CareScape B850» (GE Healthcare). Расчет сердечного выброса (СВ) посредством осциллометрии осуществляли с помощью многофункционального монитора «МПР-6» (ООО «Тритон-электроникс», Россия). После обработки первичных данных оказалось, что средние значения СВ отличались на  $11,1 \pm 1,2 \text{ л} \times \text{мин}^{-1}$  в большую сторону в сравнении с термодиллюцией.

Осциллометрический метод широко используется в многопараметрическом мониторинге в ОРИТ [4,6]. В частности, методика осциллометрии интегрирована в аппарат многофункционального монитора «МПР-6» (ООО «Тритон-электроникс», Россия) с функцией определения сердечного выброса. Данная методика заимствована у производителя «КАП ЦГ осм-«Глобус». «МПР-6» представлен во многих реанимационных отделениях России и также используется в странах СНГ.

В другом исследовании сравнивалась методика осциллометрии Mobil-O-Graph (Стольберг, Германия) с технологией определения сердечного выброса PiCCO (Pulsion Medical Systems, Фельдкирхен, Германия) [214]. Среднее значение наблюдаемых различий для СВ составило  $1,3 \text{ л} \times \text{мин}^{-1}$ . Авторами был сделан вывод, что расчет СВ на основе осциллометрии осуществим и воспроизводим у пациентов в критическом состоянии.

При сравнении с эхокардиографическими исследованиями (Тривоженко и др. 2019), методика осциллографии показала погрешность  $\pm 15\%$  [11]. Также методика компрессионной осциллометрии для оценки СВ использовалась при исследовании гемодинамики у пациентов с бронхиальной астмой, при использовании сурфактант-терапии [5,12].

В рандомизированном исследовании сравнивалась точность измерения СИ методикой непрерывного сердечного выброса (esCCO) [10]. Метод esCCO показывал отклонение СИ на 39% в сравнении с транспульмональной термодиллюзией (PiCCO-plus). Чрезпищеводная ЭхоКГ и esCCO также имели прямую положительную корреляционную связь, однако результаты отклонялись более чем на 15%. Авторами был сделан вывод, что метод непрерывного мониторинга сердечного выброса (esCCO) не может быть применен для оценки СИ при кардиохирургических вмешательствах, из-за низкой точности, однако может быть полезен при периоперационном исследования гемодинамики.

В аналогичном исследовании проведена сравнительная оценка корректности измерения СВ путем непрерывного его измерения (esCCO) и транспульмональной термодиллюции, выполненная у пациентов, которым проводили плановое аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения [1]. Разница СВ составила 1,2 л/мин. В послеоперационном периоде согласованность между методами улучшилась со средней разницей на 0,4 л/мин. Авторы делают вывод, что в условиях кардиохирургических вмешательств методика esCCO не может быть рекомендована к использованию, так как сильно уступает точности в сравнении с неинвазивными методами, однако может быть использована в периоперационном периоде.

Оценке гемодинамики методом осциллометрии присущи очевидные достоинства: исключительная простота использования метода, абсолютная безопасность, отсутствие дополнительных датчиков и расходных материалов. Следует, однако, помнить, что у методики есть ограничения, свойственные любому методу, основанному на анализе пульсовой волны [7].

## 1.4 Интенсивная терапия COVID-19

### 1.4.1 Противовирусная терапия

В целом подходы к противовирусному лечению и профилактике основаны на ингибировании репликации вирусного генома путем либо предотвращения проникновения вируса в клетки-хозяева, либо подавления одного или нескольких этапов его репликации, либо запуска иммунной системы и создания формы памяти против вируса путем вакцинации, либо введение противовирусных антител, продуцируемых в плазме от выздоровевшего пациента инфицированному пациенту, а также лечение повреждения легких и респираторного дистресс-синдрома, сопровождающих тяжелое течение вирусной инфекции.

В отличие от блокаторов рецепторов ACE-2, большая часть перепрофилированных препаратов против COVID-19 не взаимодействует с проникновением вируса в клетки-хозяева. Вместо этого лекарства блокируют один или несколько этапов репликации вируса внутри клетки. Они могут предотвращать эндоцитоз (например, хлорохин, нафамостат, гриффитсин), ингибировать созревание эндосом (например, гидроксихлорохин, апилимод, колхицин, винорелбин) и высвобождение вирусного генома (например, цинансерин, дисульфирам), а также репликацию, транскрипцию и трансляцию вируса (например, бананин, 5-гидроксихромон, ремдесивир, фавипиравир, рибавирин). Терапевтические средства на основе миРНК и некоторые лекарственные средства перепрофилирования также могут быть использованы для предотвращения образования дочернего вириона и его высвобождения из клетки-хозяина путем экзоцитоза.

Ремдесивир, недавно открытый новый противовирусный препарат из класса аналогов нуклеотидов, показал мощный эффект при лечении инфекций, вызванных вирусами Эбола и Марбург [317]. Ремдесивир был разработан Gilead Sciences для лечения вирусных заболеваний, вызванных различными РНК-содержащими вирусами. Препарат проявлял противовирусную активность в отношении различных одноцепочечных РНК-вирусов, таких как вирус Нипах,

вирус Хендра и коронавирусы (включая вирусы MERS и SARS-CoV) [52]. Ремдесивир изучался для лечения инфекций COVID-19. 1 мая 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило разрешение на экстренное использование (EUA) ремдесивира на основании предварительных клинических данных, свидетельствующих о быстром выздоровлении пациентов с COVID-19 [266]. В недавнем клиническом испытании пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 лечили в течение 10 дней [81]. В 1-й день пациентам вводили внутривенно дозу 200 мг. Затем лечение по 100 мг внутривенно ежедневно продолжали еще 9 дней. Результаты показали клиническое улучшение у 36 из 53 пациентов (около 68%). Spinner et al. [112] провели рандомизированное и открытое клиническое исследование фазы 3 ремдесивира с участием 584 пациентов с умеренным течением COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04292730). Все пациенты были рандомизированы в три группы: 197 пациентов, получавших 10-дневный курс лечения ремдесивиром, 199 пациентов, получавших 5-дневный курс лечения ремдесивиром, и 200 пациентов, получавших только стандартное лечение. Ремдесивир вводили внутривенно в дозе 200 мг в 1-й день с последующим введением по 100 мг ежедневно в течение всего курса лечения. Первоначальные результаты показали, что распределение клинического статуса было лучше в группе пациентов, рандомизированных на 5-дневный курс лечения ремдесивиром, по сравнению с группой стандартной терапии.

Умифеновир — противовирусный препарат на основе индола, который в основном используется для лечения гриппа и других респираторных заболеваний в России и Китае [36]. Было обнаружено, что умифеновир проявляет активность против других типов РНК- и ДНК-вирусов, таких как вирус Зика, вирус Ласса и вирус Эбола [297]. Противовирусная активность умифеновира может быть связана с взаимодействием его ароматических остатков с вирусными гликопротеинами, что участвует в слиянии вирусов через клеточную мембрану [178]. В настоящее время этот препарат исследуется для лечения инфекции COVID-19 [150]. В раннем отчете Lianetal [327] провели ретроспективное

исследование умифеновира у 81 пациента с COVID-19. Все пациенты были разделены на контрольную группу ( $n=36$ ) и группу лечения умифеновиром ( $n=45$ ). Через 7 дней после лечения в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая смерти; тем не менее, 28 из 36 (78%) пациентов в контрольной группе дали отрицательный результат на инфекцию SARS-CoV-2, тогда как аналогичные цифры (33 из 45 или 73% пациентов) были получены в группе лечения умифеновиром. Таким образом, первоначальные результаты показали, что лечение умифеновиром не улучшало исходы у пациентов с COVID-19 [327]. Чен и соавт. провели ретроспективное когортное исследование у 200 пациентов с COVID-19, чтобы увидеть эффект умифеновира (арбидола) в сочетании с капсулами Shufeng Jiedu в течение 2 недель. Пациентов контрольной группы лечили капсулами гидрохлорида арбидола, а пациентов экспериментальной группы лечили комбинацией капсул гидрохлорида арбидола и капсул ShufengJiedu. Спад лихорадки наблюдался быстрее в экспериментальной группе участников. КТ грудной клетки также показала лучшее разрешение симптомов пневмонии в экспериментальной группе, чем в контрольной группе [72].

Фавипиравир — противовирусный препарат класса пиразинов, который в основном использовался для лечения гриппа в Японии [286]. Он работает путем ингибирования функции ферментов РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), белка, который участвует в транскрипции и репликации вирусных геномов [281]. Помимо гриппа, он также исследовался для лечения вируса Эбола, а недавно он был оценен для лечения COVID-19 [135].

Моноклональные антитела, специфичные к вирусному белку, являются альтернативными вариантами лечения вирусного заболевания. В течение последнего десятилетия было разработано несколько целевых моноклональных антител к шиповидному белку SARS-CoV для ингибирования слияния вируса внутри клеток-хозяев [162]. Например, CR3014 и CR3022 представляют собой два моноклональных антитела, нейтрализующих SARS-CoV, которые связываются с рецептор-связывающим доменом (RBD) шиповидного белка SARS-CoV для нейтрализации вируса [163]. Среди них было также обнаружено, что CR3022

связывается с RBD SARS-CoV-2 [242], и это может быть возможным терапевтическим вариантом для лечения болезни COVID-19. Недавно исследователи клонировали два человеческих моноклональных антитела (mAb) против SARS-CoV-2, блокирующих RBD-hACE-2, из В-клеток памяти, специфичных для SARS-CoV-2 RBD, выздоровевшего пациента с COVID-19 [74].

Терапия реконвалесцентной плазмой является одним из экспериментальных методов лечения COVID-19. Терапия реконвалесцентной плазмой показала многообещающие результаты при различных вирусных заболеваниях, таких как грипп H5N1 и вирусная болезнь Эбола [82,340]. Шен и др. [126, 323] наблюдали, что терапия реконвалесцентной плазмой улучшала течение тяжелых случаев COVID-19 [114].

В настоящее время известно о многочисленных рандомизированных испытаниях плазмы реконвалесцентов для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19, однако ни одно из этих испытаний не продемонстрировало положительного влияния на смертность [21]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов внесло изменения, чтобы ограничить использование реконвалесцентной плазмы с высоким титром только у госпитализированных пациентов с COVID-19 на ранней стадии заболевания [136].

#### **1.4.2 Антицитокиновая терапия**

Индукция иммунного ответа необходима для борьбы с коронавирусной инфекцией, у некоторых пациентов прогрессирование заболевания приводит к огромной секреции цитокинов, известной как цитокиновый штурм [190]. Эта гиперреакция часто приводит к воспалению, повреждению легких и, наконец, может вызвать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и даже развитие легочного фиброза. В таком случае лечение коронавирусной инфекции только противовирусной терапией может оказаться недостаточным для эффективной борьбы с вирусными инфекциями и сопутствующими патологическими состояниями. Следовательно, в некоторых случаях может оказаться полезным противовоспалительное лечение или даже подавление сверхактивного иммунного

ответа. Подавление провоспалительных сигнальных путей моноклональными антителами (тоцилизумаб, сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб и др.), а также другими ингибиторами воспалительных путей (такими, как барицитиниб и руксолитиниб, которые также ингибируют клатрин-опосредованный эндоцитоз и, следовательно, подавляют проникновение вирусов в клетки, предотвращая инфекцию) показало эффективность при COVID-19 [190, 56, 59].

#### **1.4.3 Сурфактант-терапия**

В настоящее время актуально рассматривать опыт применения препаратов сурфактанта при пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [340]. В статье Баутина А.Е. и соавторов говорится, что возможность ингаляционной терапии препаратом сурфактанта значимо повышало оксигенацию у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [128]. Это воздействие, связанное с улучшением вентиляционно-перфузионных отношений, указывает на возможность предупреждения дальнейшего повреждения легких. Последнее подтверждалось сокращением риска перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности. Возможно, этот протективный эффект связан не столько с предупреждением коллабирования альвеол, сколько с влиянием сурфактанта на локальный иммунитет легких и вероятное противовирусное воздействие. Можно предположить, что использование этого протективного эффекта на более ранних стадиях пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, поможет предупредить выраженное повреждение легких и риск тяжелого течения инфекции, а также значительно снизить число пациентов, требующих респираторной поддержки.

#### **1.4.4 Глюкокортикоиды**

Недавно метаанализ [37], в который вошли семь рандомизированных клинических испытаний, показал улучшение результатов у пациентов с COVID-19 средней или тяжелой степени, получавших кортикостероиды. Однако дозы (высокая или низкая) и тип кортикостероидов (дексаметазон, гидрокортизон или метилпреднизолон), используемые в этих исследованиях, различались. Наиболее важным признается клиническое исследование RECOVERY по причине большого

овхата пациентов [101]. В нем использовалась фиксированная доза 6 мг дексаметазона ежедневно в течение 10 дней, что показало явный положительный эффект у пациентов с COVID-19, получавших искусственную вентиляцию легких на момент рандомизации. Однако у пациентов с менее тяжелыми заболеваниями, получавших кислород без ИВЛ, наблюдалось лишь умеренное улучшение, в то время как у пациентов без респираторной поддержки никаких преимуществ не наблюдалось. В результате исследования RECOVERY многочисленные исследования с различными кортикоидами и более высокими дозами были преждевременно прекращены [106, 107], а низкие дозы дексаметазона были рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [85] для обычного ухода за госпитализированными пациентами с COVID-19, нуждающимися в кислородной терапии. В настоящее время неясно, какой препарат и доза будут оптимальными, а также когда начинать терапию кортикоидами. Результаты предыдущих исследований с участием пациентов с умеренной или тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, показали, что использование более высоких доз кортикоидов может быть связано с лучшими результатами [105].

#### **1.4.5 Небулайзерная терапия**

Распыляемый нефракционированный гепарин (НФГ) имеет серьезное научное и биологическое обоснование и требует изучения терапевтического потенциала при остром респираторном дистресс-синдроме, вызванном COVID-19 [34]. ОРДС при COVID-19 демонстрирует типичные признаки диффузного альвеолярного повреждения с обширной активацией легочной коагуляции, приводящей к отложению фибрина в микроциркуляторном русле и образованию гиалиновых мембран в воздушных мешках [225]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, у которых наблюдается тяжелое течение заболевания, отмечаются высокие уровни воспалительных цитокинов в плазме и жидкости бронхоальвеолярного лаважа и выраженная коагулопатия [322]. Существует сильная связь между степенью коагулопатии и неблагоприятными клиническими исходами [95, 170].

Антикоагулянтное действие распыляемого НФГ ограничивает отложение фибрина и тромбоз микрососудов. Исследования на пациентах с острым повреждением легких и сопутствующими состояниями показали, что ингаляционный НФГ уменьшает мертвое пространство легких, активацию коагуляции, тромбоз микрососудов и клиническое ухудшение, что приводит к увеличению времени без искусственной вентиляции легких [206]. Кроме того, НФГ обладает противовоспалительными, муколитическими и противовирусными свойствами и, в частности, было показано, что он инактивирует вирус SARS-CoV-2 и предотвращает его проникновение в клетки млекопитающих, тем самым ингибируя легочную инфекцию SARS-CoV-2. Кроме того, клинические исследования показали, что ингаляционный НФГ безопасно улучшает исходы при других воспалительных респираторных заболеваниях, а также действует как эффективный муколитик у респираторных пациентов с мокротой [206, 172].

Эти потенциально важные терапевтические свойства распыляемого НФГ подчеркивают необходимость ускоренных крупномасштабных клинических испытаний для проверки его способности снижать смертность у пациентов с COVID-19.

Ингаляционные кортикоステроиды широко доступны, недороги и, как правило, безопасны, и были предложены в качестве лечения COVID-19 из-за их целенаправленного противовоспалительного действия в легких, где они также снижают экспрессию ACE-2 и TMPRSS-2 [212], что имеет значение для проникновения SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки дыхательных путей [273]. Ингаляционные стероиды также снижают репликацию SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках *invitro* [304]. В начале пандемии COVID-19 низкая распространенность астмы и хронической обструктивной легочной заболевания у людей, поступивших в больницу с COVID-19, привели к предположению, что ингаляционные кортикостероиды, используемые для лечения этих состояний, могут быть защитными, потому что гипервоспалительное состояние ответственно за последующее повреждение от инфекции SARS-CoV-2 [335]. Однако анализ подгрупп в исследовании RECOVERY показал отсутствие пользы и возможный

вред при использовании системных кортикостероидов у пациентов, поступивших в больницу, не нуждающихся в кислороде [158]. Кроме того, обсервационные популяционные исследования первичной медико-санитарной помощи в Великобритании выявили повышенный риск госпитализации или смерти от COVID-19 среди людей, которым назначены ингаляционные кортикостероиды для лечения хронического заболевания легких, хотя нельзя было исключить остаточное смешение из-за неизмеренной тяжести заболевания. Испытание эффективности взрослых с ранней стадией COVID-19 в сообществе показало, что ингаляционный будесонид снижает количество неотложных оценок, связанных с COVID-19, или госпитализаций, а также время до выздоровления [171]. Однако до сих пор нет сообщений о результатах высокой эффективности испытания ингаляционного будесонида для лечения COVID-19.

#### **1.4.6 Респираторная терапия**

##### **Оксигенотерапия**

Оксигенотерапию при COVID-19 начинают с поступления больного в отделение неотложной помощи и назначают в зависимости от тяжести течения. Для пациентов с легкой одышкой и уровнем SpO<sub>2</sub> от 94% до 97% для доставки кислорода можно использовать простую лицевую маску или носовую канюлю. У пациентов с SpO<sub>2</sub><94%, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), частотой дыхания >30/мин или стойкой одышкой кислород следует вводить через 40% маску Вентури, чтобы обеспечить более высокий уровень фиксированной доставки кислорода. Повторная оценка должна быть проведена через 10 минут и, если стабилизируется, снова через 6 часов [138]. Если улучшение незначительно или отсутствует через 6 часов, следует рассмотреть возможность неинвазивной вентиляции (НИВЛ).

##### **Назальная оксигенотерапия с высоким потоком (HFNO) и неинвазивная вентиляция легких**

Терапия HFNO используется в тех случаях, когда невозможно поддерживать SpO<sub>2</sub>>92% и/или нет улучшения одышки при стандартной

оксигенотерапии через лицевую маску. Скорость потока кислорода при терапии HFNO составляет примерно 30–40 л/мин, и ее необходимо постоянно регулировать в соответствии с клинической реакцией пациента. Также было обнаружено, что данный режим полезен при перерывах между циклами постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), а также у пациентов в критическом состоянии, которым требуется интубация трахеи. Пациентам, у которых через час не наступает улучшение с потоком >50 л/мин и  $\text{FiO}_2 > 70\%$ , рекомендуется перевод на НИВЛ.

НИВЛ с помощью CPAP играет важную роль в лечении дыхательной недостаточности, вызванной COVID-19. НИВЛ обычно вводят через полнолицевую или ороназальную маску, но ее также можно вводить через шлем, чтобы уменьшить аэрозолизацию. CPAP начинают с 8–10 см H<sub>2</sub>O и  $\text{FiO}_2$  60% и корректируют в соответствии с согласием пациента [138].

Пациенты, получающие терапию HFNO, должны находиться под наблюдением персонала, имеющего опыт эндотрахеальной интубации, на случай если состояние пациента не улучшится в течение короткого времени или резко наступит декомпенсация.

### **Эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких**

Согласно времененным методическим рекомендациям (BMP) “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19)”, для перевода пациента на инвазивную ИВЛ достаточно одного из следующих критериев:

- гипоксемия ( $\text{SpO}_2 < 92\%$ ), несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе с  $\text{FiO}_2$  100%;
- усталость пациента на фоне ВПО или НИВЛ в прон-позиции с  $\text{FiO}_2$  1,0;
- нарастание видимых экскурсий грудной клетки и/или участие вспомогательных дыхательных мышц, несмотря на ВПО или НИВЛ в положении лежа на животе с  $\text{FiO}_2$  1,0;

- угнетение сознания или возбуждение;
- остановка дыхания;
- нестабильная гемодинамика.

Искусственная вентиляция легких начинается с более низких дыхательных объемов (6 мл/кг массы тела) и более низких инспираторных давлений (давление плато <30 см Н<sub>2</sub>O). У пациентов с ОРДС средней или тяжелой степени рекомендуется более высокое положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), которое имеет преимущества в виде уменьшения травмы из-за ателектаза и увеличения рекрутмента альвеол, но может вызвать осложнения из-за перерастяжения легких и увеличения легочного давления.

Возможно, такое несоответствие соответствия вентиляции и перфузии при относительно нормальной механике было связано с потерей регуляции легочной перфузии и гипоксической вазоконстрикцией. Остальные случаи больше соответствовали классическому ОРДС (высокая эластичность, высокое отношение вентиляции/перфузии, высокая рекрутируемость и масса легких), называемому «Н-типом». Авторы предположили, что пациентам с L-типом может не требоваться вентиляция с низким дыхательным объемом, а попытки рекрутмента могут нанести вред. Кроме того, они пришли к выводу, что пациентов с небольшим количеством инфильтратов, низкой эластичностью и гипоксемией следует переводить на искусственную вентиляцию легких раньше, чтобы предотвратить спонтанные высокие дыхательные объемы, создаваемые пациентами. Эта предполагаемая необходимость в другом лечении была оспорена на основании неубедительных доказательств серии случаев P-SILI и CARDS, которые выявили механику дыхательной системы, аналогичную классическому ОРДС [96, 321].

#### **1.4.7 Экстракорпоральные методы оксигенации**

Методы экстракорпоральной поддержки значительно усовершенствованы в последние десятилетия. Еще в 1979 г. Zapol и его коллеги провели первое многоцентровое проспективное рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности длительного применения ЭКМО при тяжелой

острой дыхательной недостаточности в различных состояниях. Никаких дополнительных преимуществ для долгосрочной выживаемости обнаружено не было, а смертность была удручающей и составляла примерно 91,0% в обеих группах [133]. Как следствие этого неутешительного результата, от ЭКМО почти полностью отказались при интенсивной терапии взрослых в течение 3 десятилетий, пока не появились обнадеживающие результаты ее использования в качестве спасательной терапии при тяжелой инфекции H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> в Австралии и Новой Зеландии. Другим примером было когортное исследование 2013 года и анализ, проведенный Phametal. относительно роли ЭКМО в снижении смертности в отделении интенсивной терапии у пациентов с тяжелым ОРДС, связанным с гриппом H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. Тем не менее, смертность в ОРИТ была сопоставима между группами ЭКМО и без ЭКМО [132]. Мунши и др. провел метаанализ в 2014 г., включающий 10 исследований и 1248 пациентов, и не обнаружил существенной разницы в госпитальной летальности между ЭКМО и ИВЛ; однако при ограничении исследованиями более высокого качества ВВ-ЭКМО было отмечено значительное снижение смертности при ЭКМО по сравнению с ИВЛ [332]. Подтверждающие доказательства эффективности ЭКМО были получены во втором многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании — исследовании CESAR, в котором сообщалось, что лечение ЭКМО значительно увеличивает выживаемость до 6 месяцев без инвалидности по сравнению с обычным лечением [117].

В 2018 году исследование экстракорпоральной мембранный оксигенации при тяжелом ОРДС (EOLIA; n = 249) показало, что, хотя смертность в группе ЭКМО была ниже на 35% по сравнению с 46% в контрольной группе, разница была незначительна. Тем не менее, выживаемость была очень низкой в китайской серии случаев лечения ЭКМО пациентов с COVID-19, что вызывает опасения по поводу полезности ЭКМО в этих условиях [131].

Таким образом, сохраняется необходимость совершенствования подходов к своевременной диагностике тяжелого течения и повышения эффективности подходов к лечению тяжёлых форм COVID-19.

## 1.5 Применение прон-позиции в медицине

Среди различных терапевтических возможностей в респираторной интенсивной терапии положение пациента лежа на животе является лучшим примером постепенной интеграции экспериментальных и клинических наблюдений, понимания патофизиологии и рандомизированных клинических испытаний. Действительно, история применения в лечении различных состояний положения лежа на животе представляет собой идеальную парадигму, которой следует придерживаться, когда предлагается новое вмешательство: идея была продумана и описана, экспериментально применена, обсуждена, уточнена и, наконец, проверена в последовательных клинических испытаниях, пока не будет найдено ее окончательное место в терапевтическом арсенале. Теперь мы предполагаем, как, почему и в каких случаях работает пронирование пациентов.

Первый отчет, описывающий применение положения лежа на животе при ОРДС, был опубликован в 1976 году Маргарет Пиль, которая, тестируя специальную кровать, позволявшую менять положение в широком диапазоне до 180 градусов, вращала кровать до достижения полной пронации [231]. У пяти пациентов с ОРДС  $\text{PaO}_2$  увеличилось в среднем примерно на 30 мм рт. ст., что было связано с лучшим распределением перфузии. Тот факт, что это резкое изменение положения, казалось, было строго связано со специальным устройством, может объяснить, почему этот отчет не сразу повлиял на сообщество интенсивной терапии. Однако в 1977 г. Douglas et al. сообщили об эффектах положения лежа на животе у шести пациентов с ОРДС, у которых после маневра наблюдалось среднее повышение  $\text{PaO}_2$  на 69 мм рт. ст. Авторы также сообщили, что улучшение оксигенации частично сохранялось после поворота пациента в положение лежа на спине. Никаких изменений вентиляции или  $\text{PaCO}_2$  не наблюдалось, а увеличение  $\text{PaO}_2$  приписывалось перераспределению перфузии [168]. Затем, в 1986 году, Mauderetal [246] сообщили о первых компьютерных томографических (КТ) изображениях ОРДС, показывающих увеличение плотности легкого преимущественно в дорсальных областях легких. Оба доклада содержали поразительную информацию о том, что, вопреки распространенному в

то время мнению, рентгенологическая плотность паренхимы легкого при ОРДС не была равномерно распределена по всей паренхиме легкого, как можно было бы предположить на рентгенограмме грудной клетки, а в основном присутствовала в нижележащих отделах легких. Это наблюдение привело к созданию концепции ОРДС [201], и с тех пор при лечении таких пациентов начали переворачивать в положение лежа, стремясь улучшить перфузию ткани легкого, которое считалось анатомической единицей, расположенной в независимой части грудной клетки [247, 308].

В соответствии с предыдущими сообщениями Piehl и Douglas и с теорией распределения перфузии,  $\text{PaO}_2$  значительно увеличилось у большинства пациентов, когда они находились в положении лежа [185]. Однако, при КТ-исследованиях легких в положении лежа обнаружили, что их плотность перераспределялась от дорсального кентральному положению, исключая гипотезу ОРДС как фиксированного анатомического компартмента и отклонения кровотока, в качестве основной причины улучшения оксигенации. Кроме того, в тот же период Wieneretal [108] показали, что перфузия в положении лежа была равномерно распределена по всему легкому, и это наблюдение было подтверждено в экспериментальных условиях 15 лет спустя [173].

У большого числа пациентов с COVID-19 развивается тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующей гипоксемической дыхательной недостаточностью, что приводит к необходимости проведения инвазивной искусственной вентиляции легких [46, 67, 259]. Позиционирование является эффективным вмешательством для улучшения оксигенации и снижения смертности [324, 180, 256, 258]. Положение лежа на животе в сознании было связано с улучшением оксигенации в обсервационных исследованиях неинтубированных пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и, совсем недавно, у пациентов с тяжелым респираторным дистресс-синдромом при COVID-19 [137, 110, 41, 227, 290]. В двух небольших ( $n = 30$  и  $n = 60$ ) пилотных испытаниях изучалась возможность положения лежа на животе в сознании у неинтубированных пациентов, но не было возможности продемонстрировать

улучшение оксигенации, снижение частоты эскалации респираторной поддержки или смертность [192, 129]. Из-за отсутствия крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих исходы, применение прон-позиции у пациентов, находящихся в сознании, приводило к большим спорам в клиническом и научном сообществе. Несмотря на это, ее применение было включено в клинические рекомендации и одобрено международным научным обществом [326, 175]. Положение лежа на животе у пациентов в сознании было определено в качестве приоритета исследования “Исследовательским комитетом по выживанию при сепсисе” [175].

Изучение маневра прон-позиции в настоящий момент продолжается, и несмотря на огромную терапевтическую возможность улучшить показатели оксигенации, научное общество все чаще стало обращать внимание на осложнения, возникающие при пронировании. В настоящее время выявлены следующие осложнения: пролежни на лице, миграция или перегибы интубационной трубки при смене положения, позиционный синдром, повреждения периферических нервов верхних конечностей.

Таким образом, у некоторых пациентов при COVID-19 ответ на пронирование в отношении улучшения респираторного статуса оказался минимальным. Изучение механизмов позитивных и возможных негативных эффектов, возникающих при пронации, поможет применять ее персонализировано, повысить ее эффективность и снизить количество осложнений.

## ГЛАВА 2

### ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика исследования

В настоящей работе представлены данные проспективного исследования, включающего в себя аналитическую работу с протоколами оценки состояния гемодинамики, биохимических анализов крови, данных истории болезни. Статистической обработке подлежали 99 случаев пациентов с COVID-19 находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии с мая 2020 по февраль 2022 года в monoстационаре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница №1» Министерства здравоохранения Забайкальского края.

Пациенты были разделены на три группы по виду респираторной поддержки. Первую группу исследуемых составили больные, которым проводилась респираторная поддержка увлажненным кислородом потоком до 10 литров в минуту с помощью негерметичной ороназальной маски. Вторую группу составляли пациенты, которым проводилась неинвазивная ИВЛ с помощью герметичной ороназальной маски, третью группу – больные на механической искусственной вентиляции легких через эндотрахеальную трубку или трахеостомическую канюлю.

Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе производилась оценка гемодинамики и забор венозной крови в двух положениях. Первое измерение производилось, когда пациент находился в положении на спине, во время процедуры у пациента выполнялся забор венозной крови. При исследовании фиксировались антропометрические данные пациента, данные стационарной карты. После этого пациенты 1 и 2 группы самостоятельно либо при минимальной помощи медицинского персонала переворачивались на живот. Сразу после пронирования в течение 1-2 минут им производилось второе измерение гемодинамики и забор венозной крови.

Далее осуществлялось центрифугирование и экстракция плазмы крови. Отобранный биоматериал хранился в эпендорфах объемом 2 миллилитра при температуре -21 °С. Максимальный срок хранения составил 45 дней. После набора материала осуществлялась транспортировка в герметичной термосумке с контролем показателей температуры.

## **2.2 Клиническая характеристика исследуемых групп**

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association DeclarationofHelsinki (1964, 2000 ред.)).

У всех пациентов выявлялась фоновая и сопутствующая патология: ИБС, сахарный диабет, алиментарно-конституциональное ожирение. Рентгенологическая картина поражения при компьютерной томографии – не менее 25% легочных полей.

**Таблица 2.1 – Характеристика антропометрических данных и смертности пациентов**

Нозология	Инсуфляция кислородом n=39	НИВЛ n=42	ИВЛ n=18	Статистическая значимость df=2
Возраст, лет	61,0 [51,5; 62,7]	64,5 [60,0; 73,2]	68,0 [63,000; 72,0]	p=0.33
ИМТ	33,4 [27,8; 39,6]	30,6 [ 28,5; 34,0]	30,7 [26,895; 34,638]	p=0,33
Летальность	20.5% (8/39)	54.8% (23/42)	100.0% (18/18)	$\chi^2=31.94$ p<0.001

$\chi^2$  – значение хи-квадрата Пирсона; p – оценка статистической значимости. ИМТ – индекс массы тела.

Критериями включения в исследование являлись: наличие пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, с КТ (компьютерная томография)-картиной поражения не менее 25% легких, при котором требовалась респираторная поддержка. Пациентам поддерживался уровень  $\text{SpO}_2$  не менее 92–93%. Все пациенты при исследовании находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Перевод пациентов в ОРИТ осуществляли на основании временных методических рекомендаций (ВМР) “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”.

Пациенты распределялись на 3 группы в зависимости от вида получаемой респираторной поддержки. В первую группу вошли 39 больных (20 мужчин, 19 женщин), медианное значение возраста группы составило 64 года, медианный индекс массы тела (ИМТ) – 29,92 ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Этой группе проводилась кислородная поддержка через лицевую маску или носовые канюли потоком не более 7 литров в минуту.

Вторую группу составили 25 пациентов, которым постоянно проводилась неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) аппаратом Neumovent в режиме Pressure support ventilation/Continuous positive airway pressure, с помощью ороназальной маски. Медианные показатели нахождения на респираторной поддержке у данной группы составил 2 [2; 4,5] дней. Инициация НИВЛ, подбор параметров респираторной поддержки, оценка качества проводимого лечения осуществлялась согласно ВМР. В нее вошли 13 мужчин и 12 женщин, медианное значение возраста составило 66,50 лет, медианный ИМТ 30,23 ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Измерения первым двум группам пациентов выполняли в положении лежа на спине, затем пациентам самостоятельно предлагали совершить маневр прон-позиции с минимальной помощью медицинского персонала (как правило, она требовалась только пациентам с избыточной массой тела, выраженным абдоминальным типом ожирения). Время измерения составляло около 3–5 минут. После того, как пациент принимал правильное положение на животе, ему проводили второе измерение.

**Таблица 2.2 – Характеристика сопутствующей патологии пациентов**

Нозология	Инсуфляция кислородом	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
ГБ	66.7% (26 / 39)	78.6% (33 / 42)	72.2% (13 / 18)	$\chi^2=1.45$ p=0.48
ИБС	38.5% (15 / 39)	66.7% (28 / 42)	61.1% (11 / 18)	$\chi^2=6.87$ p=0.32
ХСН	28.9% (11 / 39)	54.8% (23 / 42)	66.7% (12 / 18)	$\chi^2=8.78$ p=0.12
ХОБЛ	15.4% (6 / 39)	11.9% (5 / 42)	16.7% (3 / 18)	$\chi^2=0.32$ p=0.85
СД	20.5% (8 / 39)	23 .8% (10 / 42)	11.1% (2 / 18)	$\chi^2=1.26$ p=0.53
ХБП	10.3% (4 / 39)	11.9% (5 / 42)	16.7% (3 / 18)	$\chi^2=0.48$ p=0.79
БНС	115.4% (6 / 39)	14 .6% (6 / 42)	55.6% (10 / 18)	$\chi^2=13.89$ p=0.001

$\chi^2$  – значение хи-квадрата Пирсона; p – оценка статистической значимости; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая болезнь легких; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; БНС – болезни нервной системы;

Численность пациентов 3-й группы составляла 20 человек, из них 14 мужчин, 6 женщин. Медианное значение возраста группы составило 70 лет, медианное значение ИМТ – 26,65 (кг/м<sub>2</sub>). Пациентам этой группы проводилась инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) аппаратом для искусственной вентиляции легких Neumovent в режиме Control mandatory ventilation или Pressure control

ventilation. Медианные показатели нахождения на респираторной поддержке у данной группы составили 2,50 [1;5,25] дней. Троим пациентам из исследуемой группы выполнялась трахеостомия на 3 сутки от интубации. Остальным пациентам проводилась вентиляция через интубационную трубку. Интубация производилась согласно показаниям, указанным в ВМР. Параметры ИВЛ и оценка критериев эффективности лечения выполнялись согласно ВМР. Измерение параметров гемодинамики проводили сначала на спине, затем с помощью медицинского персонала производили маневр прон-позиции, выполняли второе измерение в течение 5–7 минут. В положении пациента на животе использовались поролоновые валики, которые укладывались под плечи, голову и таз. Маневр прон-позиции у больных этой группы выполнялся на фоне миоплегии и глубокой седации. У пациентов при пронировании оценивалась пульсоксиметрия, на всех типах респираторной поддержки отмечалось увеличение значений SpO<sub>2</sub>.

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, нарушения техники выполнения или неправильное положение пациента в положении на животе.

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Методы оценки гемодинамики у пациентов с COVID-19 при проведении маневра прон-позиции**

Исследования гемодинамики осуществляли аппаратно-программным комплексом неинвазивного измерения центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГосм- «Глобус» (Россия), регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 15.12.2017

№РЗН2017/6582. Аппарат позволяет регистрировать три группы параметров: артериальное давление, показатели, характеризующие работу сердца и сосудистые характеристики. К первой группе относятся данные систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего (СрАД), бокового (БАД), пульсового (АДп) и ударного (АДуд) артериального давления, скорость пульсового артериального давления (СКАДп).

Вторую группу составляли показатели пульса, сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ), ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ), объемная скорость выброса (ОСВ) и расход энергии (РЭ) на 1 л сердечного выброса за минуту.

Третья группа параметров представлена скоростью линейного кровотока (СКлин) и пульсовой волны (ПВ), податливостью сосудистой системы (ПСС), общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и удельным периферическим сосудистым сопротивлением (УПСС), УПСС фактическое/УПСС рабочее.

Измерение исследуемых параметров проводилось согласно инструкции производителя, показатели рассчитывались в автоматическом режиме, на основе программного алгоритма производителя.

### **2.3.2 Методы оценки респираторной системы у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19**

Исследование состояния респираторной системы осуществляли с помощью аппарата ИВЛ Neumovent GraphNet Advance (TECMED S.A., Аргентина) 2017, 2019 годов выпуска.

Перед началом исследования пациентам, которым проводилась механическая искусственная вентиляция легких на фоне продолжающейся седации, вводился недеполяризующий миорелаксант *Ripecuronii\_bromidi* в дозе 0,07 мг/кг. Пациенту проводилась настройка вентиляции легких в режимах Volume control ventilation (VC) / Pressure control ventilation (PC). Интубация трахеи, подбор параметров респираторной поддержки, оценка качества

проводимого лечения осуществлялась согласно ВМР. После истечения 5 минут и полного отсутствия спонтанной дыхательной активности на аппарате ИВЛ проводилось первое исследование. При первом исследовании все пациенты находились в положении на спине.

После оценки результатов пациенты с помощью медицинского персонала переводились в prone-position (положение на животе). Пациенту при этом подкладывали цилиндрические валики под грудную клетку, таз, коленные суставы. Голова пациента укладывалась на подушку в правую либо левую сторону (положение головы при этом не акцентировалось). Перемещение пациента занимало от 5 до 10 минут, в зависимости от антропометрических параметров исследуемого. После осуществлялось второе измерение.

Всего было исследовано 8 параметров: общее ПДКВ (положительное давление конца выдоха), Авто-ПДКВ, Cdyn (Dynamic Compliance), Cst (StaticCompliance), RE (ExpiratoryResistance), ДО (дыхательный объем), общий объем выдоха, остаточный объем легких.

### **2.3.3 Методы оценки биомаркеров у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 при проведении маневра**

При прон-позиционировании пациента в кровати 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” (ElisaCloud-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/NitrateAssay” (Группа компаний «ВСМ биохимия»).

## 2.4. Статистическая обработка результатов

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) [24, 25].

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.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Исследование гемодинамики у пациентов с COVID-19 при выполнении маневра прон-позиции

Клиническое течение COVID-19 обычно тесно связано с видом респираторной поддержки, которая проводится пациенту. По степени ее инвазивности выделяются три группы пациентов.

1 группа: пациенты на инсуффляции кислородной поддержки;

2 группа: пациенты на неинвазивной вентиляции легких;

3 группа: пациенты, которым проводилась механическая вентиляция легких.

Эскалация респираторной поддержки увеличивает частоту нестабильной гемодинамики у пациентов с COVID-19. Применение пронирования у этих трех разных групп может приводить к различным эффектам со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. Изменения гемодинамики при маневре прон-позиции плохо изучены.

Целью данного этапа нашего исследования явилась оценка изменений гемодинамики под влиянием пронирования у пациентов на различной респираторной поддержке и с различной степенью тяжести поражения легких.

**Таблица 3.1 – Изменение показателей артериального давления на фоне маневра прон-позиции (М [25; 75])**

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсулфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
САД мм рт.ст.	на спине*	126,0 [113,2; 134,5]	131,0 [119,0; 137,0]	113,0 [95,0; 128,5]
	на животе	127,5 [113,0; 133,7]	128,0 [123,0; 136,7]	120,0 [99,0; 134,0]
Оценка значимости		Z=-0,43 p=0,67	Z=-0,18 p=0,86	Z=-0,15 p=0,88
ДАД мм рт.ст.	на спине*	70,0 [63,0; 78,0]	82,5 [77,7; 90,5]	71,0 [65,5; 78,5]
	на животе	74,0 [63,0; 80,0]	77,0 [68,75; 90,0]	71,0 [63,0; 79,5]
Оценка значимости		Z=-0,43 p=0,67	Z=-1,14 p=0,25	Z=-0,45 p=0,65
БАД мм рт.ст.	на спине	111,0 [95,0; 121,0]	118,0 [107,7; 127,5]	103,0 [83,0; 123,0]
	на животе	112,0 [100,2; 120,2]	116,0 [108,7; 122,2]	99,0 [82,0; 121,0]
Оценка значимости		Z=-0,49 p=0,62	Z=-0,11 p=0,91	Z=-0,80 p=0,42
СрАД мм рт.ст.	на спине*	88,0 [72,0; 95,0]	94,0 [85,7; 103,2]	83,0 [70,0; 92,5]
	на животе	85,0 [80,2; 92,5]	91,0 [80,7; 100,2]	83,0 [72,0; 96,0]
Оценка значимости		Z=-0,14 p=0,89	Z=-1,22 p=0,22	Z=-0,11 p=0,91

р – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции;

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

**Таблица 3.2 – Изменение показателей артериального давления на фоне маневра прон-позиции (М [25; 75])**

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
АДп мм рт.ст.	на спине	52,0 [44,0; 61,0]	46,0 [35,2; 53,0]	37,0 [32,0; 49,0]
	на животе	52,0 [40,7; 57,7]	47,0 [41,7; 56,0]	41,0 [29,5; 52,0]
Оценка значимости		Z=-0,64 p=0,52	Z=-0,73 p=0,47	Z=-0,41 p=0,68
СКАДп мм.рт.с т./с.	на спине*	281,0 [242,0; 314,0]	239,5 [214,0; 286,0]	293,0 [257,5; 325,5]
	на животе	252,5 [209,2; 304,0]	231,0 [211,7; 286,5]	283,0 [233,5; 336,5]
Оценка значимости		Z=-2,9 p=0,005	Z=-0,01 p=0,99	Z=-1,60 p=0,11
АДуд мм рт.ст.	на спине*	28,0 [26,0; 32,0]	25,0 [21,0; 28,2]	22,0 [18,0; 25,0]
	на животе	26,0 [20,5; 30,7]	24,0 [19,0; 29,]	22,0 [17,5; 30,0]
Оценка значимости		Z=-0,93 p=0,35	Z=-0,62 p=0,54	Z=-0,41 p=0,68

p – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции;

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

Сравнивая показатели артериального давления при пронировании, обнаружили, что у пациентов на кислородной поддержке показатель СКАДп после смены положения отличался. Медианные значения снижались в 1,1 [0,8; 1,5] раза (таблица № 3.2). Иных изменений параметров гемодинамики у пациентов в других группах при выполнении маневра прон-позиции не выявили ( $p>0,05$ ).

При межгрупповом сравнении показателей артериального давления у пациентов выявлялись статистически значимые изменения в параметрах: систолического ( $H=6,92$  при  $p=0,03$ ), диастолического ( $H=13,60$  при  $p=0,001$ ), среднего ( $H=8,58$  при  $p=0,01$ ), ударного артериального давления ( $H=9,05$  при  $p=0,01$ ) и скорости пульсового артериального давления ( $H=6,81$  при  $p=0,03$ ). Эти показатели были зафиксированы перед пронированием пациентов. После маневра прон-позиции статистически значимых изменений выявлено не было.

При сравнении в положении на спине были выявлены следующие изменения. У пациентов, которым проводилась инсуфляция увлажненным кислородом, показатели ДАД и СрАД были ниже в 1,17 [1,0; 1,4] и 1,06 [0,9; 1,4] раза (таблица № 3.3), чем у пациентов, которым проводилась нИВЛ. У пациентов 2 группы показатели СрАД и АДуд были ниже в 1,17 [0,84; 1,4] и 1,12 [0,9; 1,5] раза (таблица № 3.3), чем у пациентов 1 группы.

При сравнении группы пациентов, получавших кислородотерапию, и пациентов, которым проводилась инвазивная ИВЛ, выявлены изменения АДуд в 1,27 [0,9; 1,8] раза (таблица № 3.3).

Пациенты, которым проводилась нИВЛ, имели статистически значимые различия с 3 группой. При оценке САД показатель был выше в 1,2 [1,1; 1,4] раза (таблица № 3.3), чем у пациентов на механической вентиляции легких. Показатель СКАДп был ниже в 1,22 [0,9; 1,5] раза (таблица № 3.3) у пациентов на нИВЛ, в сравнении с 3 группой. Иных изменений параметров гемодинамики у пациентов в других группах при выполнении маневра прон-позиции не выявили ( $p>0,05$ ).

**Таблица 3.3 – Межгрупповое изменение показателей артериального давления  
(М [25; 75])**

Показатель гемодинамики	Инсулфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
САД на спине мм.рт.ст	126,0 [113,2; 134,5]	131,0 [119,0; 137,0]	113,0 [95,0; 128,5]	p1=0,93 p2=0,07 <b>p3=0,02</b>
ДАД 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> p2=0,74 <b>p3&lt;0,001</b>
СрАД 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> p2=0,38 <b>p3=0,01</b>
СКАДп 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> p2=0,33 <b>p3=0,02</b>
АДуд 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> p3=0,30

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 после выполнения маневра прон-позиции выявлялось снижение объемной скорости сердечного выброса у пациентов, находящихся на кислородной поддержке. Снижение медианных значений составляло 1,1 [0,8; 1,6] (таблица № 3.5). Иных изменений параметров данного блока не отмечали.

При межгрупповом сравнении показателей сердечной деятельности у пациентов выявлялись статистически значимые изменения. В положении на животе в параметрах: ударного объема ( $H=21,65$  при **p<0,001**), ударного индекса

( $H=15,35$  при  $p<0,001$ ), объемной скорости выброса ( $H=17,03$  при  $p<0,001$ ). В положении на спине: ударного индекса (ударного объема ( $H=21,65$  при  $p<0,001$ ), ударного индекса ( $H=14,92$  при  $p<0,001$ ), объемной скорости выброса ( $H=17,03$  при  $p<0,001$ ) и расхода энергии ( $H=6,81$  при  $p=0,03$  при  $p<0,001$ ), объемной скорости выброса ( $H=17,03$  при  $p<0,001$ ) и расхода энергии ( $H=6,37$  при  $p=0,04$ ).

**Таблица 3.4 – Изменение показателей сердечной деятельности после выполнения маневра прон-позиции (М [25; 75])**

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
СВ л/мин	на спине	6,0 [4,9; 6,5]	6,1 [5,4; 6,3]	5,4 [4,6; 6,1]
	на животе	6,1 [5,1; 6,6]	5,9 [5,5; 6,3]	5,3 [4,6; 6,1]
Оценка значимости		Z=-0,73 p=0,47	Z=0,00 p=1,00	Z=-0,34 p=0,74
СИ л/(мин × кв.м)	на спине	3,0 [2,9; 3,2]	3,2 [2,8; 3,4]	3,1 [2,2; 3,3]
	на животе	3,1 [2,8; 3,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,7 [2,2; 3,4]
Оценка значимости		Z=-0,70 p=0,49	Z=-0,10 p=0,92	Z=-0,77 p=0,44
УО Мл	на спине	78,0 [69,0; 95,0]	73,5 [66,5; 84,7]	51,0 [43,5; 78,5]
	на животе*	75,5 [62,0; 89,0]	74,0 [63,7; 84,5]	49,0 [42,0; 57,0]
Оценка значимости		Z=-1,91 p=0,06	Z=-0,46 p=0,65	Z=-1,59 p=0,1133

p – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции;

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

При межгрупповом сравнении показателей сердечной деятельности у пациентов выявлялись статистически значимые изменения. В положении на животе в параметрах: ударного объема ( $H=21,65$  при  $p<0,001$ ), ударного индекса ( $H=15,35$  при  $p<0,001$ ), объемной скорости выброса ( $H=17,03$  при  $p<0,001$ ). В

положении на спине: ударного индекса (ударного объема ( $H=21,65$  при  $p<0,001$ ), ударного индекса ( $H=14,92$  при  $p<0,001$ ), объемной скорости выброса ( $H=17,03$  при  $p<0,001$ ) и расхода энергии ( $H=6,81$  при  $p=0,03$  при  $p<0,001$ ), объемной скорости выброса ( $H=17,03$  при  $p<0,001$ ) и расхода энергии ( $H=6,37$  при  $p=0,04$ ).

У пациентов 1 группы РЭ был ниже, чем у 2 группы, в 1,01 [1,4; 1,4] раза (таблица № 3.6). Других статистических различий между группами не выявлено.

У пациентов, которым проводилась механическая вентиляция, по сравнению с 1 группой выявили снижение показателей УИ и ОСВ в положении на спине. Снижение по сравнению с пациентами на инсуфляции увлажненным кислородом составило 1,7 [1,1; 2,3] и 1,5 [1,1; 1,9] раза соответственно (таблица № 3.6). В положении на животе снижались 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 № 3.6).

У пациентов 3 группы также отмечались статистические изменения по сравнению с группой, которой проводилась неинвазивная вентиляция легких. В положении на спине зафиксировано снижение показателей УИ и ОСВ в 1,7 [1,1; 2,3] и 1,5 [1,1; 1,9] раза соответственно (таблица № 3.6). На животе 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 № 3.6).

Таблица 3.5 – Изменение показателей сердечной деятельности после выполнения маневра прон-позиции (М [25; 75])

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
УИ мл/кв.м	<b>на спине*</b>	43,0 [35,2; 47,0]	40,0 [34,2; 43,0]	28,0 [18,5; 39,0]
	<b>на животе*</b>	40,5 [34,2; 44,0]	38,0 [32,7; 43,5]	24,0 [19,0; 31,0]
Оценка значимости		Z=-1,94 p=0,05	Z=-0,40 p=0,69	Z=-1,81 p=0,07
ОСВ мл/с.	<b>на спине*</b>	251,0 [200,0; 294,0]	227,0 [200,7; 269,0]	172,0 [156,5; 230,5]
	<b>на животе*</b>	226,0 [185,7; 260,0]	220,0 [199,2; 255,0]	168,0 [139,5; 190,0]
Оценка значимости		Z=-2,30 p= <b>0,02</b>	Z=-0,17 p=0,86	Z=-0,87 p=0,38
РЭ Вт.	<b>на спине*</b>	11,5 [9,6; 12,7]	12,5 [11,3; 13,8]	11,0 [9,5; 12,3]
	на животе	11,2 [10,6; 12,3]	12,2 [10,7; 13,3]	11,0 [9,4; 12,5]
Оценка значимости		Z=-0,07 p=0,95	Z=-1,21 p=0,23	Z=-0,97 p=0,33

p – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции; \* - статистически значимые параметры по критерию Краскела — Уоллиса

**Таблица 3.6 – Изменение показателей сердечной деятельности у пациентов на различной респираторной поддержке (М [25; 75])**

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
УО на животе, мл	75,5 [62,0; 89,0]	74,0 [63,7; 84,5]	49,0 [42,0; 57,0]	p1=0,53 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
УИ на спине, мл/кв.м	40,5 [34,2; 44,0]	38,0 [32,7; 43,5]	24,0 [19,0; 31,0]	p1=0,19 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3=0,03</b>
УИ на животе, мл/кв.м	88,0 [72,0; 95,0]	94,0 [85,7; 103,2]	83,0 [70,0; 92,5]	p1=0,37 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
ОСВ на спине, мл/с	251,0 [200,0; 294,0]	227,0 [200,7; 269,0]	172,0 [156,5; 230,5]	p1=0,37 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
ОСВ на животе, мл/с	226,0 [185,7; 260,0]	220,0 [199,2; 255,0]	168,0 [139,5; 190,0]	p1=0,97 <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>
РЭ 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> p2=0,86 p3=0,06

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 выполнении маневра прон-позиции больным с тяжелым течением COVID-19 больше всего изменений выявляли в блоке сосудистых показателей. Так, медианные значения скорости линейного кровотока у пациентов на НИВЛ увеличивались на 6,25% при p=0,04 (таблица № 3.7). Показатель податливости сосудистой системы в положении на животе изменялся в группе кислородной

поддержки и НИВЛ. В первой группе медианные значения увеличивались на 5,8%  $p=0,009$ , во второй уменьшались на 5,7% при  $p=0,03$  (таблица № 3.7).. Медианные значения коэффициента ФС у пациентов первой группы снизились на 18%. Иных изменений параметров данного блока не отмечали.

При межгрупповом сравнении сосудистых показателей у пациентов выявлялись статистически значимые изменения. В положении на животе в параметрах: скорости пульсовой волны ( $H=16,77$  при  $p<0,001$ ) податливости сосудистой системы ( $H=14,82$  при  $p<0,001$ ), УПСС фактическое/УПСС рабочее ( $H=26,90$  при  $p<0,001$ ). В положении на спине: скорость пульсовой волны ( $H=14,16$  при  $p<0,001$ ) податливостью сосудистой системы ( $H=15,35$  при  $p<0,001$ ), УПСС фактическое/УПСС рабочее ( $H=26,61$  при  $p<0,001$ ).

Таблица 3.7 – Изменение сосудистых показателей при маневре прон-позиции (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>p=0,04</b>	Z=-0,24 p=0,81
СПВ см/с	<b>на спине*</b>	1007,0 [903,0;1105,0]	956,0 [862,7; 1013,2]	863,0 [720,5; 935,5]
	<b>на животе*</b>	987,5 [903,5; 1088,7]	887,5 [832,2; 946,2]	838,0 [682,0; 942,5]
Оценка значимости		Z=-0,71 p=0,48	Z=-0,78 p=0,44	Z=-0,80 p=0,42
ПСС мл/мм рт.ст.	<b>на спине*</b>	1,4 [1,3; 1,7]	1,4[1,2; 1,5]	1,0 [0,9; 1,3]
	<b>на животе*</b>	1,3 [1,1; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [0,9; 1,1]
Оценка значимости		Z=-2,76 <b>p&lt;0,001</b>	Z=-2,07 <b>p=0,04</b>	Z=-0,62 p=0,53

р – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции; \* - статистически значимые параметры по критерию Краскела — Уоллиса

### Продолжение таблицы 3.7

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
ОПСС дин×с/с $m^5$	на спине	1165,0 [1103; 1235]	1235,0 [1194; 1321]	1226,0 [1125; 1417]
	на животе	1144,0 [1038; 1294]	1180,0 [1074; 1267]	1241,0 [1119; 1407]
Оценка значимости		Z=-0,78 p=0,43	Z=-1,56 p=0,12	Z=-0,19 p=0,85
УПСС мм.рт.ст .л/(мин ×кв.м)	на спине	28,0 [26,0; 33,0]	31,000 [28,7; 32,0]	29,000 [26,0; 31,5]
	на животе	27,5 [24,0; 31,7]	28,0 [25,0; 31,5]	28,0 [27,0; 34,0]
Оценка значимости		Z=-0,83 p=0,41	Z=-1,45 p=0,15	Z=-0,10 p=0,92
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 [0,300; 0,600]	0,353 [0,263; 0,577]	-0,023 [-0,271; 0,084]
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

**Таблица 3.8 – Изменение сосудистых показателей у пациентов на различной респираторной поддержке (М [25; 75])**

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
СПВ 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 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 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
ПСС на животе мл/мм рт.ст.	1,4 [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
УПССф/ УПССр 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
УПССф/ УПССр 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.

В группе сосудистых показателей зафиксированы статистически значимые различия между всеми тремя группами. Меньше всего показателей выявлено между первой и второй группами. Показатель СПВ, измеряемый на животе был выше в 1,1 [1,0; 1,3] раза (таблица № 3.8) у пациентов, которым проводилась

инсуфляция увлажненным кислородом. Других статистических различий между группами не выявлено.

У пациентов 3 группы по сравнению с 1 группой выявили статистически значимые параметры, как на спине, так и на животе. Показатели СПВ, ПСС, УПССф/УПССр, зафиксированные 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 № 3.8) соответственно. На животе статистическая значимость выявлена при оценке СПВ, ПСС, УПССф/УПССр. Показатели снизились в 1,2 [0,95; 1,3], 1,3 [1,0; 1,8], 19,6 [3,6; 20,3] раза (таблица № 3.8) соответственно. Других статистических различий между группами не выявлено.

У пациентов, которым проводилась механическая вентиляция, зафиксированы статистически значимые изменения в сравнении с группой на НИВЛ. На спине изменения коснулись 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 № 3.8). После пронирования пациентов зафиксированы изменения ПСС, УПССф/УПССр, в 1,2 [1,0; 1,8], 15,9 [3,6; 16,1], соответственно (таблица № 3.8). Других статистических различий между группами не выявлено.

### **3.2 Влияние маневра прон-позиции на некоторые респираторные параметры у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19**

Пронирование пациентов с COVID-19 оказывает влияние на дыхательную систему. Маневр альвеолярного рекрутмента позволяет открывать новые альвеолярные единицы, что способствует эффективному газообмену. При этом у пациентов значительной улучшаются показатели газообмена.

Для успешной вентиляции пациентам на инвазивной вентиляции легких проводится глубокая седация и релаксация. Вследствие “выключения” из акта дыхания у пациента изменяется механика дыхания. И почти всю нагрузку по выполнению витальной функции берет на себя аппарат ИВЛ.

При оценке группы показателей респираторной системы выявлено снижение Cst у пациентов, находящихся на механической вентиляции, в 1,2 [0,8; 1,6] раза (таблица № 3.9). Иных изменений параметров не отмечалось.

**Таблица 3.9 – Изменение показателей дыхательной системы на фоне маневра прон-позиции (M [25; 75])**

Показатель	На спине	На животе	p=
Общее ПДКВ смH <sub>2</sub> 0	11,8 [10,3; 14,0]	11,9 [10,5; 13,6]	Z=-0,11 p=0,91
АВТО-ПДКВ смH <sub>2</sub> 0	1,055 [0,3; 1,2]	0,96 [0,27; 1,47]	Z=-0,37 p=0,71
C <sub>dyn</sub> смH <sub>2</sub> 0	29,0 [21,2; 33,75]	27,1 [22,5; 31,7]	Z=-1,11 p=0,27
C <sub>st</sub> смH <sub>2</sub> 0	41,6 [34,0; 47,0]	35,5 [29,0; 44,0]	Z=-2,20 p=0,03
RE смH <sub>2</sub> 0/л/сек	17,6 [12,5; 19,0]	18,6 [12,5; 19,0]	Z=-0,31 p=0,76
Дыхательный объем. л.	0,451 [0,417; 0,480]	0,427 [0,394; 0,463]	Z=-1,21 p=0,23
Общий до выдоха. л.	0,45 [0,37; 0,50]	0,47 [0,40; 0,56]	Z=-0,56 p=0,57
Остаточный объем. л.	0,002 [-0,048; 0,041]	0,033 [-0,031; 0,058]	Z=-0,41 p=0,68

p – достоверность разницы показателей после перевода пациента в прон-позицию

### **3.3 Влияние маневра прон-позиции на некоторые сосудистые биомаркеры у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19**

При пронировании пациентов с COVID-19 изменялся уровень в крови следующих сосудистых биомаркеров: N-концевой натрийуретической пептид, натрийуретической пептид, нитриты. У пациентов 1 группы при пронировании выявили следующие изменения: показатель N-концевого натрийуретического пептида повышался в 1,8 [0,5; 1,4] раза (таблица № 3.10), показатель натрий диуретического пептида снижался в 1,1 [0,5; 2,0] раза (таблица № 3.10).

У пациентов 2 группы не было выявлено статистически значимых изменений показателей при выполнении пронирования.

У пациентов 3 группы выявили статистически значимые изменения уровня нитритов. Их концентрация повышалась в 1,3 [0,7; 2,0] раза (таблица № 3.11). Других изменений показателей при выполнении прон-позиции не выявлено.

При межгрупповом сравнении энзимных показателей у пациентов выявлялись статистически значимые изменения. В положении на животе в уровнях: натрийуретического пептида ( $H=11,63$  при  $p=0,003$ ), нитритов ( $H=6,78$  при  $P=0,001$ ). В положении на спине: натрийуретического пептида ( $H=14,05$  при  $p<0,001$ ), нитритов ( $H=11,63$  при  $p=0,003$ ), нитратов ( $H=15,52$  при  $P=0,001$ ).

**Таблица 3.10 – Изменение некоторых сосудистых биомаркеров у пациентов при пронировании № 1 (М [25; 75])**

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
Nt-proBNP. пг/мл	<b>на спине*</b>	49,0 [47,5; 79,2]	52,8 [44,5; 54,9]	31,3 [28,2; 35,4]
	<b>на животе*</b>	89,6 [39,9; 64,6]	50,6 [49,0; 56,6]	32,7 [30,2; 37,5]
Статистическая значимость		Z=-2,02 p=0,04	Z=-1,36 p=0,17	Z=-0,72 p=0,47
NO <sub>3</sub> мкмоль/л	<b>на спине*</b>	25,5 [22,7; 27,5]	24,8 [24,4; 30,5]	37,5 [36,8; 44,1]
	на животе	22,8 [17,0; 31,3]	24,8 [21,11; 29,1]	32,3 [25,75; 49,27]
Статистическая значимость		Z=-0,17 p=0,86	Z=-0,35 p=0,73	Z=-0,91 p=0,36

p – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции; \* - статистически значимые параметры по критерию Краскела — Уоллиса

**Таблица 3.11 – Изменение некоторых сосудистых биомаркеров у пациентов при пронировании № 2 (М [25; 75])**

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ
NO <sub>2</sub> мкмоль/л	<b>на спине*</b>	20,6 [79,7; 24,1]	24,1 [22,2; 28,4]	35,1[34,5;41,5]
	<b>на животе*</b>	20,1 [15,7; 27,9]	22,3 [19,03; 26,83]	44,7[28,79;69,97]
Статистическая значимость		Z=-0,17 p=0,86	Z=-0,78 p=0,43	Z=-3,41 <b>p=0,001</b>
Эндотелин-1 пг/мл	на спине	150,2 [111,4; 193,1]	181,7 [134,2; 200,45]	193,8 [172,5; 235,3]
	на животе	146,6 [107,1; 182,9]	181,7 [140,5; 209,1]	192,5 [173,4; 220,9]
Статистическая значимость		Z=-0,88 p=0,38	Z=-1,16 p=0,25	Z=-0,09 p=0,93
BNP пг/мл	на спине	165,5 [133,5; 231,0]	183,4 [135,9; 264,3]	210,7 [163,6; 321,6]
	на животе	145,4 [114,5; 255,3]	177,1 [158,2; 279,6]	205,1 [156,4; 254,1]
Статистическая значимость		Z=-2,07 <b>p=0,04</b>	Z=-0,97 p=0,33	Z=-0,45 p=0,65

p – оценка статистической значимости при выполнении прон-позиции; \* - статистически значимые параметры по критерию Краскела — Уоллиса

**Таблица 3.12 – Изменение некоторых сосудистых биомаркеров у пациентов на различной респираторной поддержке (М [25; 75])**

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
Nt-proBNP.на спине пг/мл	49,0 [47,5; 79,2]	52,8 [44,5; 54,9]	31,3 [28,2; 35,4]	p1=0,15 p2<0,001 p3=0,02
Nt-proBNP. на животе пг/мл	89,6 [39,9; 64,6]	50,6 [49,0; 56,6]	32,7 [30,2; 37,5]	p1=0,15 p2<0,001 p3=0,02
NO <sub>3</sub> на спине мкмоль/л	25,5 [22,7; 27,5]	24,8 [24,4; 30,5]	37,5 [36,8; 44,1]	p1=0,15 p2<0,001 p3=0,02
NO <sub>2</sub> на спине мкмоль/л	20,6 [79,7; 24,1]	24,1 [22,2; 28,4]	35,1 [34,5; 41,5]	p1=0,15 p2<0,001 p3=0,02
NO <sub>2</sub> на животе мкмоль/л	20,1 [15,7; 27,9]	22,33 [19,03; 26,83]	44,68 [28,79; 69,97]	p1=0,15 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.

При сравнении показателей групп пациентов, получающих неинвазивную респираторную поддержку, не было выявлено статистически значимых изменений. При сравнении показателей больных, получающих кислородотерапию, с группой, в которой применялась инвазивной ИВЛ, отмечались изменения N-концевого-натрийуретического пептида, нитритов и нитратов. Показатели N-концевого-натрийуретического пептида у 1 группы были выше в 1,6 [1,3; 2,8] раза на спине и в 2,7 [1,1; 2,1] раза на животе (таблица №

3.12). Нитриты в положении на спине у пациентов, которым проводилась ИВЛ, были выше в 1,5 [1,0; 1,9] раза, чем у пациентов 1 группы (таблица № 3.12). Концентрация нитратов 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 (таблица № 3.12).

При сравнении показателей при неинвазивной и инвазивной искусственной вентиляции легких статистически значимые изменения выявили при исследовании N-концевого-натрийуретического пептида, нитритов и нитратов. Уровень N-концевого-натрийуретического пептида был выше у пациентов 2 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 № 3.12). Показатели нитратов у пациентов 3 группы были выше в 1,5 [1,2; 1,8] раза перед прон-позиционированием, чем у пациентов группы НИВЛ. Исследование нитратов выявило увеличение в 1,5 [1,2; 1,9] раза в положении на спине и в 2,0 [1,1; 2,6] раза после маневра прон-позиции, у пациентов на механической вентиляции и пациентов 2 группы соответственно (таблица № 3.12).

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

Пандемия COVID-19 привела к большой нагрузке на систему здравоохранения во всем мире. Этот период потребовал мобилизации большинства ресурсов, как материально-технических, так и кадровых. Большой поток пациентов, требующих респираторной поддержки, затруднял медицинскую сортировку. С начала пандемии не было доступных средств оценки вероятности летального исхода у пациентов с COVID-19. 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:

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

где К – 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;

КТ – данные компьютерной томографии о степени поражения легочной ткани (балл).

При значении коэффициента К 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 (рис. 2)

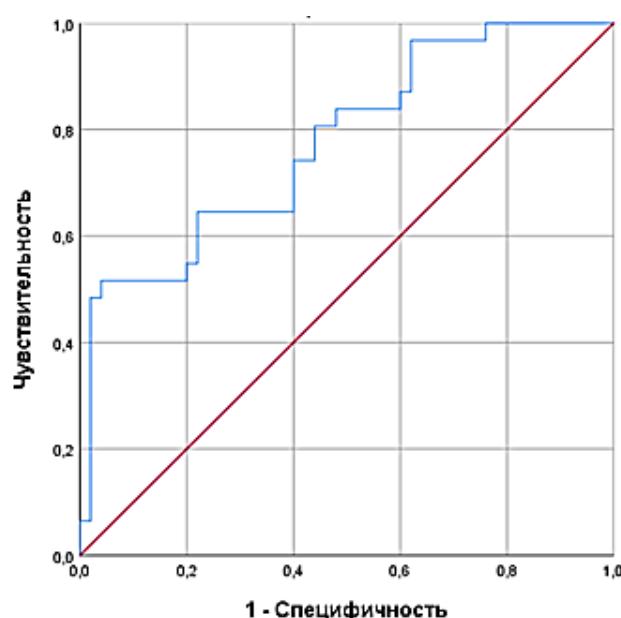


Рисунок 2 - Площадь под ROC-кривой

Использование описанных алгоритмов позволяет достаточно эффективно прогнозировать вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19, что при их практическом применении позволит выявить пациентов группы риска и скорректировать тактику их дальнейшего ведения и лечения. Для удобства использования полученной формулы в ежедневной практике врача разработана программа (рис. 3) для прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на респираторной поддержке (Свидетельство о государственной регистрации для ЭВМ № 2022662083).

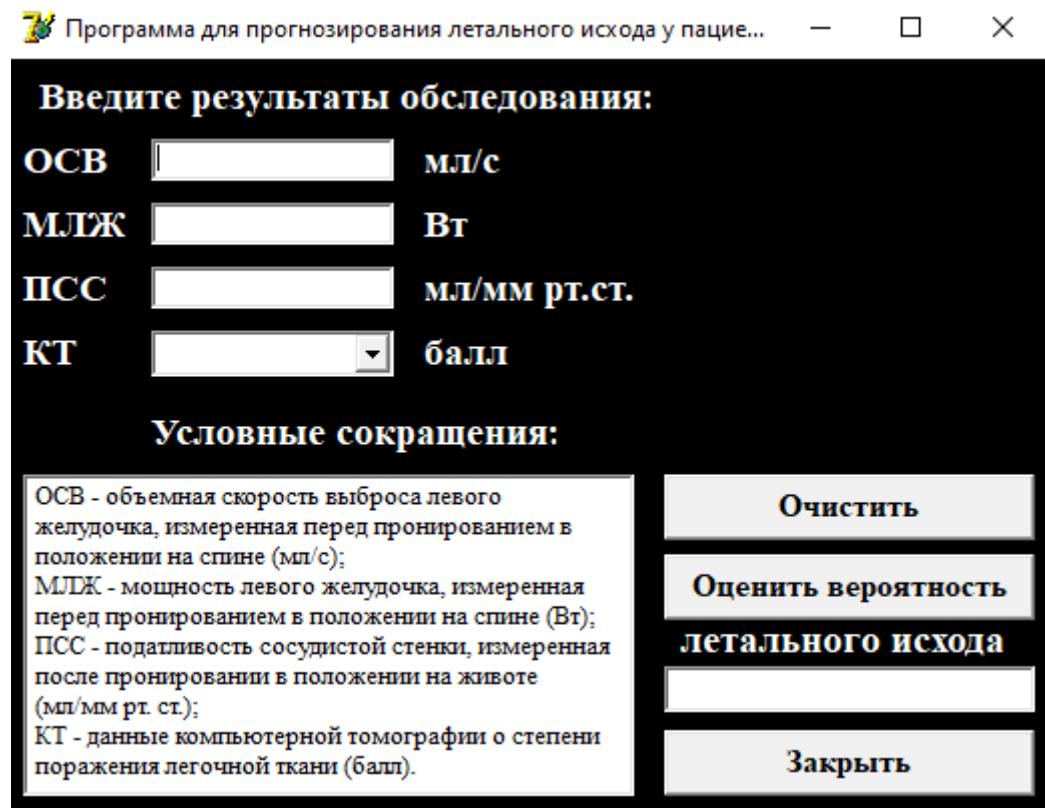


Рисунок 3 - Программа для определения риска внезапной сердечной смерти.

Примеры использования разработанной модели прогнозирования

**Клинический пример** 1. Мужчина 52 года, поступил в отделение реанимации, при поступлении выраженное удушье, SpO<sub>2</sub> – 81%. После перевода на НИВЛ пульсоксиметрия достигла целевых значений, SpO<sub>2</sub> – 94%. Пациенту выполнен маневр прон-позиционирования с измерением гемодинамики

комплексом аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия).

Результаты оценки гемодинамики:

$ОСВ_1 = 400$  (мл/с) в положении пациента на спине;

$МЛЖ_1 = 5,3$  (Вт) в положении пациента на спине;

$ПСС_2 = 1$  (мл/мм рт.ст.) в положении пациента на животе;

КТ – 3 (балл).

После подсчетов в программе выявили низкий риск летального исхода (рис.

- 4). Вид программы на мониторе при определении риска летального исхода.

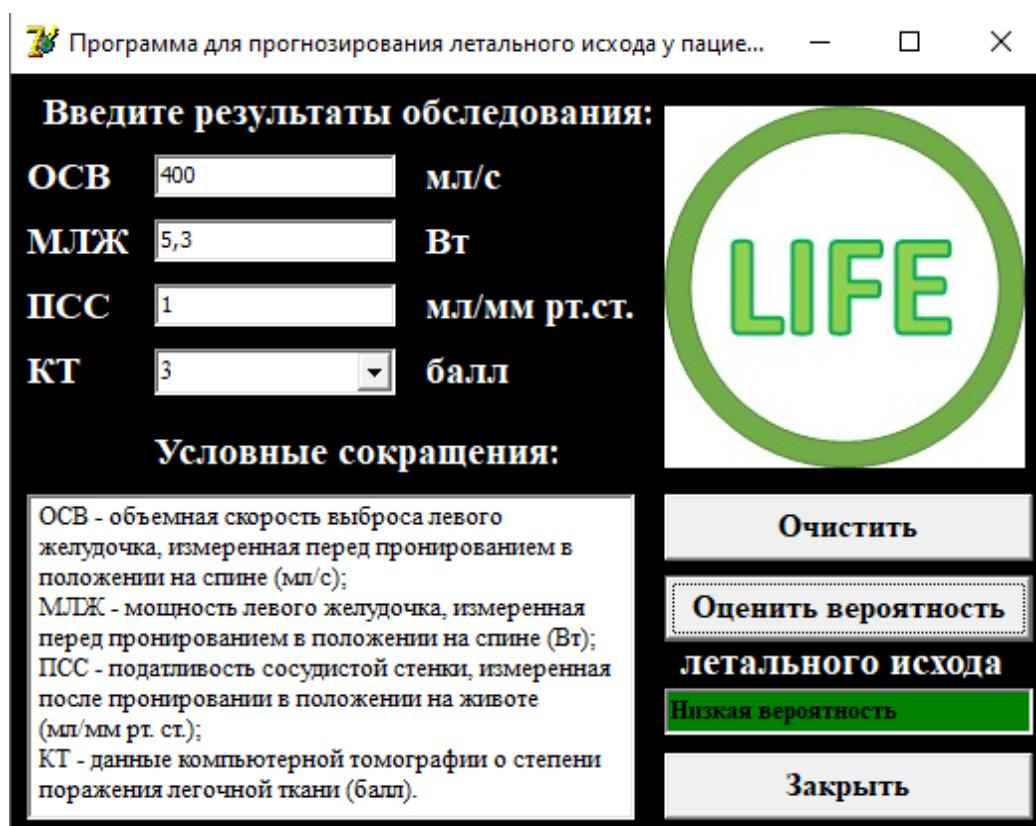


Рисунок 4 - Вид программы на мониторе при низком риске летального исхода

**Клинический пример 2.** Женщина 60 лет, поступила в отделение реанимации, при поступлении выраженное удушье,  $SpO_2 = 70\%$ . После перевода на ИВЛ пульсоксиметрия достигла целевых значений,  $SpO_2 = 95\%$ . Пациентке выполнен маневр прон-позиционирования с измерением гемодинамики

комплексом аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия).

Результаты оценки гемодинамики:

$\text{ОСВ}_1$  – 230 (мл/с) в положении пациента на спине;

$\text{МСЛЖ}_1$  – 2 (Вт) в положении пациента на спине;

$\text{ПСС}_2$  – 1,9 (мл/мм рт.ст.) в положении пациента на животе;

КТ – 4 (балл).

После подсчетов в программе выявили высокий риск летального исхода (рис. 5).

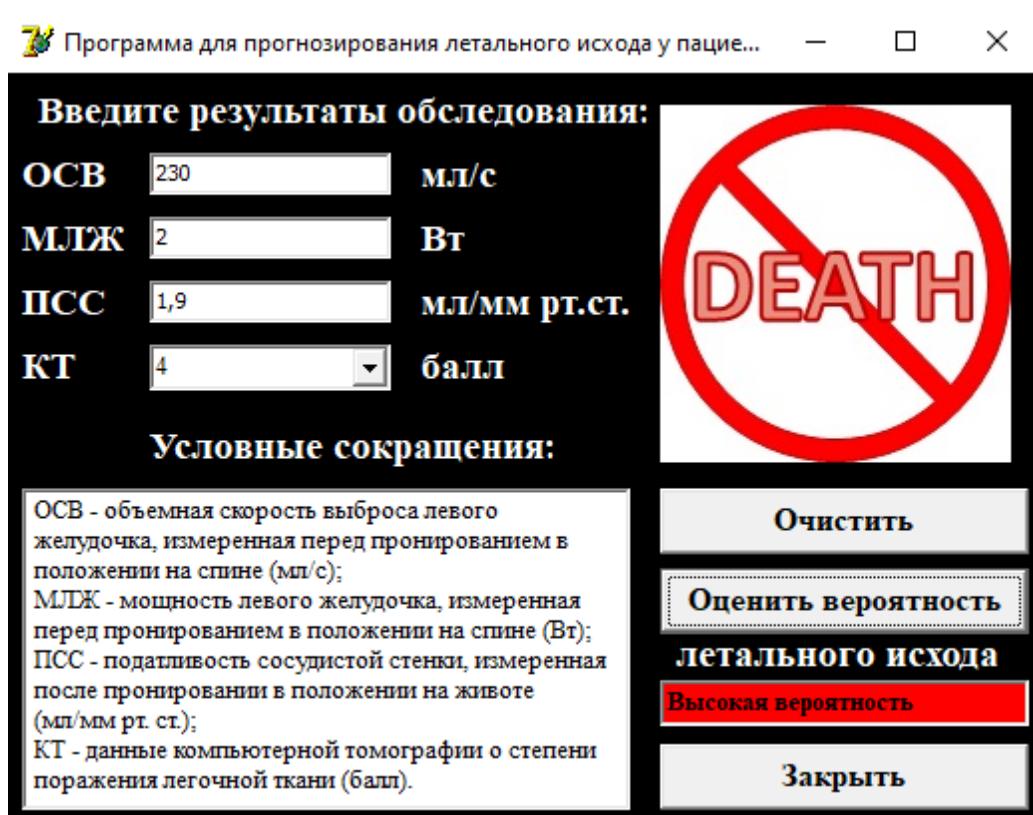


Рисунок 5 – Вид программы на мониторе при высоком риске летального исхода

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Положение человека в пространстве прямым или косвенным образом влияет на различные функции его организма [116, 249, 292, 113]. В настоящее время прон-позиция используется в практике для улучшения вентиляционно-перфузионного сопряжения и повышения оксигенации притекающей к альвеолам крови. При пронировании пациентов, которым проводилась кислородотерапия, выявлено наибольшее количество изменений параметров гемодинамики, причем у пациентов на ИВЛ таковых не регистрировалось.

Изменения параметров артериального давления и показателей сердечной деятельности у пациентов, которым проводилась кислородотерапия при переводе в прон-позицию, вероятнее всего, связаны с перераспределением крови и реакцией компенсаторных механизмов, адаптирующих состояние гемоциркуляции потребностям организма. При этом, несомненно, возрастают внутригрудное и внутрибрюшное давление, что препятствует венозному возврату и, по всей видимости, снижает объемную скорость выброса (ОСВ). Также возможно уменьшение преднагрузки за счет снижения экскурсии грудной клетки и, следовательно, работы «грудной помпы» и притока крови к сердцу. Однако из-за непродолжительности такого влияния до момента повторной регистрации состояния гемодинамики, это практически не отражалось на сердечном выбросе. Методом магнитно-резонансного контрастирования (phase contrast cardiovascular magnetic resonance (CMR)) была обнаружена связь между положением тела человека и сердечным выбросом. Выявлено, что положение тела человека на любом боку, спине, животе не меняет сердечный выброс [292]. Мы установили, что скорость пульсового артериального давления (СКАДп) снижалась, вероятно, этому способствуют механизмы, аналогичные влиянию на ОСВ.

В третьем блоке показателей состояния сосудистой стенки выявлялось наибольшее число изменений, как у пациентов на инсуфляции увлажненным кислородом, так и среди пациентов, которым проводилась неинвазивная ИВЛ. В

ответ на изменения ОСВ у пациентов, которым проводилась кислородотерапия, выявили изменение отношения УПССф/УПССр – показателя степени соответствия проходимости прекапилляров величине сердечного выброса. Это позволяет судить об особенности ответной реакции прекапилляров на изменение сердечного выброса при выполнении прон-позиции. У пациентов с хронической легочной гипертензией, давлением в легочной артерии, близком к нормальному, при измерении сердечно-легочной нагрузки инвазивной методикой замечено, что в покое, лежа на спине сердечный выброс был значительно выше, чем в вертикальном положении. Это может быть связано с увеличением ударного объема в положении лежа на спине, вызванным увеличением венозного возврата [300].

У пациентов на неинвазивных формах респираторной поддержки изменялся показатель податливости сосудистой стенки (ПСС). Вероятно, это связано с воздействием на волокна гладкой мышечной ткани, активностью парасимпатической нервной системы, выделением вазоконстрикторов. Наклон тела даже под углом 45°–72° влияет на состояние сосудистой стенки. Жесткость стенки артерий увеличивается при более вертикальном положении тела [115]. Известно, что при увеличении высоты ортостатической колонны увеличивалась жесткость артерий с одновременным увеличением артериального давления от исходного [78].

Во второй группе пациенты имели менее выраженные изменения в легочной ткани, применялись менее “жесткие” параметры ИВЛ, относительно интубированных больных. При маневре прон-позиции функция дыхания у них была частично протезированной, аппарат осуществлял лишь вспомогательную роль. Влияние грудной помпы при этом снижалось, что отражается в отсутствии изменений в первой и второй группе параметров системной гемодинамики. У пациентов на НИВЛ скорость линейного кровотока (СКлин) снижалась, что не происходило при других видах респираторной поддержки. Это может быть связано с уменьшением податливости сосудистой стенки, что в дальнейшем и влияло на скорость кровотока.

У пациентов на ИВЛ, несомненно, формировался ОРДС-синдром [344, 346], применение прон-позиции было связано с крайней необходимостью. Тем не менее, у больных данной группы с максимально тяжелой дыхательной недостаточностью реакция сердечно-сосудистой системы на маневр прон-позиции оказалась минимальной. Возможно, это связано с «жесткими» параметрами ИВЛ при его выполнении, в частности, исходно высоким внутригрудным давлением на фоне применения ПДКВ. С другой стороны, вопреки некоторым предпосылкам, при правильном выполнении маневра прон-позиции, отсутствии гиповолемии, больной не испытывал трудностей с вентиляцией. Пациенту в этот момент проводили глубокую седацию и релаксацию, что позволяло избегать существенных колебаний внутригрудного давления и ортостатических эффектов. Отсутствие зарегистрированных изменений макрогемодинамики также может быть связано со снижением влияния сосудистого центра, а также возможными ограничениями использованной методики оценки кровотока. Нами выявлено у этой группы пациентов статистически значимое различие по частоте ИБС. У пациентов, которым проводилась механическая вентиляция, она была выше, чем у пациентов на кислородной поддержке, без сомнений, это провоцировало крайне тяжелое течение пневмонии у данной группы больных.

При межгрупповом сопоставлении в положении на спине были выявлены изменения практически всех показателей гемодинамики блока артериального давления. Вероятно, это связано с наличием отягощенного коморбидного фона, в частности, с широтой распространения у пациентов гипертонической болезни. Как правило, эскалация респираторной поддержки говорит о более тяжелом течении гипертензии в анамнезе. Неконтролируемое кровяное давление признано фактором тяжелого течения COVID-19, а также ассоциировано с высоким уровнем летальности. В Китае в 23% случаев гипертонической болезни при COVID-19 была зарегистрирована летальность 6%, и это число постоянно росло [65]. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, для лечения часто используются ингибиторы АПФ-2 и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Эти ингибиторы при использовании в больших количествах усиливают

экспрессию рецептора ACE-2, тем самым приводя к повышенной восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 [134]. Более высокая экспрессия receptorных клеток в легких повышает вероятность серьезного повреждения легких и дыхательной недостаточности.

Представляет несомненный интерес исследование, в котором приняли 488 пациентов с различным течением COVID-19. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (45,7%), сахарный диабет (25%), ХБП (16,4%), бронхиальная астма (11,9%), ишемическая болезнь сердца (11,3%), цереброваскулярные заболевания (8,6%), аритмии (8,6%), активный рак (8%) и хроническая обструктивная болезнь легких (8%). При госпитализации у 26 человек (5,3%) была гипернатриемия. Частота гипонатриемии на момент госпитализации была выше на 24,6%, в том числе 18,4% с легкой степенью заболевания и 6,2% от умеренной до тяжелой [88]. При поступлении у 24,6% пациентов была гипонатриемия, в основном, из-за гиповолемии. Гипернатриемия в любой момент пребывания в стационаре связана с повышенной внутрибольничной смертностью, тогда как гипонатриемия при поступлении связана с более высокой вероятностью необходимости искусственной вентиляции легких. Гипонатриемия не являлась фактором риска госпитальной летальности, за исключением подгруппы гиповолемической гипонатриемии. Аномальные уровни натрия во время госпитализации являются факторами риска неблагоприятного прогноза, при этом гипернатриемия и гипонатриемия связаны с повышенным риском смерти и дыхательной недостаточности соответственно. Значения натрия в сыворотке можно использовать для стратификации риска у пациентов с COVID-19 [103].

При сравнении параметров у пациентов, находящихся на кислородотерапии и НИВЛ, выявили изменения диастолического, среднего, ударного давления и скорости пульсового артериального давления. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высок риск декомпенсации сердечно-сосудистой системы при заражении COVID-19, что приводит к увеличению метаболических потребностей, риска тяжелых исходов [296]. При проведении неинвазивной

вентиляции нельзя не учитывать внешнее воздействие респиратора и его влияние на сердечно-сосудистую систему.

При сравнении пациентов, получающих кислородотерапию и пациентов, которым проводилась инвазивная ИВЛ, выявлено статистически значимое различие в ударном артериальном давлении. У пациентов на механической вентиляции легких применялась глубокая седация, плегия, полное выключение спонтанного дыхания. При этом известно, что вентиляция с положительным давлением оказывает гемодинамическое воздействие за счет сдавления сердца и легких. Высокое внутригрудное давление, особенно высокое давление плато, может негативно повлиять на постнагрузку и функцию правого желудочка [237]. Эхографические исследования у пациентов с ОРДС показали, что распространенность острого легочного сердца составляет около 22%, что заметно реже, чем сообщалось ранее [25]. Во-вторых, гипотензивное действие седативных средств, действующих через отрицательный инотропный, вазодилатационный или центральные механизмы, управляются соответствующим использованием вазоактивных энзимов. В-третьих, использование частичной вспомогательной вентиляции снижает внутригрудное давление и сводит к минимуму потребность в седации, способствуя гемодинамической переносимости ИВЛ. Наконец, легочная гипертензия и ПДКВ, особенно у пациентов с ОРДС, могут привести к сбросу крови справа налево через открытую овальное окно и усугубить гипоксемию у 20% пациентов с ОРДС [248].

При сопоставлении показателей групп неинвазивной и механической вентиляции выявили значимые отличия в показателях систолического, диастолического, среднего артериального давления и скорости пульсового артериального давления.

У пациентов со спонтанным дыханием, находящихся на ИВЛ, инспираторное «усилие» и динамическое напряжение легких часто превышают предполагаемые безопасные пороги, независимо от глубины седации или режима вентиляции. Лишь изредка у пациентов наблюдалось «идеальное» сочетание параметров легочной и «диафрагмозащитной» вентиляции. Величина

динамического стресса легких во время спонтанного дыхания часто серьезно недооценивалась из-за давления в дыхательных путях, доступного на аппарате ИВЛ, подтверждая, что таковое является ненадежным маркером динамического стресса легких, когда пациенты спонтанно дышат.

Усилие вдоха и динамическая нагрузка на легкие часто превышают безопасные пределы у пациентов, дышащих спонтанно при вспомогательной искусственной вентиляции легких. Отклонение давления в дыхательных путях, вызванное усилием вдоха пациента во время транзиторного маневра окклюзии в конце выдоха может быть фактором повреждения легких и изменений состояния гемодинамики [19].

При оценке изменений диастолического и среднего артериального давления между группами выявлено увеличение показателей при НИВЛ в сравнении с пациентами на кислородотерапии и возвращение к тем же значениям при сравнении НИВЛ и ИВЛ. Вероятно, это связано с лучшей синхронизацией с аппаратом искусственной вентиляции. Пациент на кислородотерапии не испытывал сложности с адаптацией с аппаратом ИВЛ так же, как пациент на механической вентиляции, которому применялась тотальная миоплегия. Пациенты на неинвазивной вентиляции легких зачастую испытывали дискомфорт и трудности с синхронизацией с аппаратом ИВЛ. Учитывая тяжелую сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, у этой группы пациентов возможно предположить стрессовый фактор развития гипертензии. Критически больные пациенты испытывают высокий уровень физического и психологического стресса в отделении интенсивной терапии, эти переживания приводят к когнитивным нарушениям у пациентов. В мировой практике используется термин синдром после интенсивной терапии [238].

Исследования показывают, что десинхронизация может происходить из-за следующего: задержек реакции на вдох, вызванных механизмами запуска вдоха и характеристиками потока по потребности вентилятора; несоответствие между завершением вдоха пациентом и критерием вентилятора для прекращения поддержки давлением; и ограничение выдоха из-за сопротивления дыхательных

путей пациента, эндотрахеальной трубки и клапана выдоха [238]. При этом скорость пульсового артериального давления у пациентов снижалась в сравнении с двумя другими группами, вероятно, это так же могло происходить из-за некоторой десинхронизации и стресса, связанного с вентиляцией.

Во втором блоке показателей сердечной деятельности выявлены изменения, в положении как на спине, так и после пронирования пациентов. Стоит отметить разницу показателей между пациентами, находящимися на кислородотерапии и пациентов 2 группы, расход энергии был достоверно выше у последней, что может говорить о следствии дискомфорта и лучшей синхронизации с аппаратом ИВЛ в положении на спине.

При оценке ударного индекса, объемной скорости выброса, как на спине, так и на животе, между группой находящихся на инсуффляции кислородом и механической вентиляции, выявили статистически значимое снижение параметров, в частности, показателя ударного артериального давления, что, на наш взгляд, говорит о повышении разности наибольшего давления в период систолы относительно давления, передаваемого на стенки кровеносных сосудов.

Ранее при исследовании пациентов с бронхиальной астмой после применения сурфактант-терапии было отмечено, что такая динамика, по всей видимости, обусловлена купированием тяжести и снижением частоты приступов удушья, увеличением мобильности пациентов. Представляется вероятным, что клиническая ремиссия сопровождается снижением давления в малом круге с одновременным возрастанием преднагрузки и эффективности работы сердца [30].

При оценке третьего блока выявили статистически значимые изменения в параметрах: скорость пульсовой волны, податливость сосудистой стенки и отношение удельного периферического сопротивления фактическое/рабочее.

При исследовании у пациентов, получающих кислородотерапию, и у пациентов на НИВЛ были схожие показатели податливости сосудистой стенки. При сравнении с группой пациентов, которым проводилась механическая вентиляция, выявлялись значимые изменения, как с группой кислородотерапии, так и НИВЛ, как на спине, так и после пронирования.

Вероятная причина выявленных закономерностей в том, что нормальная легочная циркуляция представляет собой систему с низким давлением и высокой податливостью. Податливость легочных артерий снижается при наличии легочной гипертензии из-за повышенного отложения внеклеточного матрикса/коллагена в легочных артериях. Показано, что потеря растяжимости легочных артерий является предиктором повышенной смертности у пациентов с легочной гипертензией, которая, как правило, возникала у пациентов с COVID-19. Снижение податливости легочных артерий вызывает преждевременное отражение волн от дистальных легочных сосудов, что приводит к увеличению пульсирующей постнагрузки правого желудочка и, в конечном итоге, к правожелудочковой недостаточности [1].

Схожие изменения прослеживались при исследовании скорости пульсовой волны и УПССф./УПССр. При сравнении групп, которым проводилась кислородотерапия и НИВЛ, статистических значимых изменений не выявлено. Однако при сопоставлении с группой, которой проводилась ИВЛ, были выявлены статистически значимые изменения как на спине, так и после пронирования.

Среди населения в целом и у гипертоников было замечено, что уровень липидов имеет положительную связь с артериальным давлением. Исследования также обнаружили, по крайней мере, одну липидную аномалию у большинства впервые диагностированных пациентов с артериальной гипертензией [299]. Это может быть связано с общими причинами или просто существованием двух основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [287]. Другое возможное объяснение состоит в том, что дислипидемия может индуцировать гипертонию, но ее механизм плохо изучен. Большинство имеющихся данных указывают на возможную положительную связь между жесткостью артерий и уровнем холестерина [298]. Вероятно, у пациентов на механической вентиляции легких тяжесть дислипидемии была изначально выше, чем у двух других групп.

Установлено, что при вентиляции на спине и на животе статистически не отличалось авто-ПДКВ. Из этого можно сделать предположение, что риск баротравмы в прон-позиции и на спине при исследуемой патологии одинаков.

Некоторые авторы считают, что высокий уровень авто-ПДКВ является осложнением у пациентов на ИВЛ. Отмечают взаимосвязь увеличения внутреннего ПДКВ и остаточного объема легких с риском баротравмы и гипотонии [338, 40]. Также внутреннее ПДКВ имеет гемодинамические последствия. Повышенное внутригрудное давление снижает преднагрузку правого и левого желудочков, податливость левого желудочка и может увеличить постнагрузку правого желудочка за счет увеличения легочного сосудистого сопротивления. Это может привести к нарушению гемодинамики, предрасполагать к вентилятор-ассоциированному повреждению легких, снижать эффективность дыхательных мышц, повышать «цену» дыхания и вызывать асинхронность между пациентом и аппаратом [193, 195, 228].

Механическое давление на грудную клетку в нашем исследовании не влияло на объем дыхания и общий дыхательный объем выдоха. Вероятно, это происходило из-за релаксации пациента. Увеличение давления в дыхательных путях компенсировал респиратор, и это выражалось в отсутствии изменений исследованных параметров.

Динамический комплаенс не изменялся в положении на животе. С другой стороны, статический комплаенс снижался. В доступной литературе пока отсутствуют упоминания о влиянии прон-позиции на динамический или статический комплаенс при COVID-19.

Возможно предположить, что статический комплаенс отражает степень повреждения легочной ткани. В исследовании, в котором приняло участие 359 пациентов, 138 человек с интактными легкими были сформированы в три группы, 181 – с ОРДС и 40 – с ХОБЛ. Медиана статической податливости была значительно ниже у пациентов с ОРДС по сравнению с здоровыми легкими и пациентами с ХОБЛ (39 [32-50] мл / см H<sub>2</sub>O против 54 [44-64] и 59 [43-75] мл / см H<sub>2</sub>O) [193, 222].

Вероятно, снижение статического комплаенса имело переходящий характер, в связи с чем требуется исследование данного параметра респираторной механики в динамике. Учитывая снижение Cst, возможно предположить, что у пациентов в положении на спине и на животе задействованы разные участки легкой ткани в газообмене. Более поврежденные участки легочной ткани "закрыты" и при измерении не влияли на исследуемый параметр. При переводе пациента в прон-позицию происходит постепенный рекрутмент поврежденных альвеол. Как следствие, процент задействованных "открытых" участков легочной ткани увеличивается.

Представляет несомненный интерес исследование параметров функции аппарата дыхания у пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, относительно пациентов с ОРДС без COVID-19. У больных с коронавирусной инфекцией в положении на спине выявили показатель Cst – 21.9 (18.2–26.5) mL/cmH<sub>2</sub>O, у пациентов с ОРДС, вызванным другими причинами 27.2 (21.9–32.7) mL/cmH<sub>2</sub>O. Возможно, разница исходных величин связана с различными аппаратами ИВЛ. В данном исследовании измеряли комплаенс в положении на спине, и после полного цикла сеанса прон-позиции (10–16 часов). При этом статический комплаенс увеличивался на 5.7 (3.3–7.7) mL/cmH<sub>2</sub>O у пациентов с COVID-19 и на 1.0 (3.7–3.0) mL/cmH<sub>2</sub>O у пациентов с другой патологией. Вероятно, получение разнонаправленных результатов говорит о временном характере эффекта при прон-позиционировании [109, 53].

В другом исследовании было замечено, что большинство пациентов (75%) получали NIV или HFNO перед интубацией в течение в среднем 5 [IQR, 4–7] дней, что могло привести к повреждению легких во время вентиляции [109]. Это может объяснить изначально низкую податливость дыхательной системы (около 20 мл / смH<sub>2</sub>O) после интубации [265].

При сравнении группы показателей NT-proBNP выявлена как в положении на спине, так и на животе, тенденция к снижению уровня в крови энзима в зависимости от эскалации респираторной поддержки. Возможно, это связано с нарушением продукции ангиотензинпревращающего гормона при COVID-19 [86].

Следует отметить, что полученные результаты уровня биомаркера противоречат данным других доступных в настоящее время работ. При исследовании NT-proBNP у пациентов с анемией и тяжелой формой коронавирусной инфекции, данный показатель составлял 524 (31.3–1876.5) пг/мл [32]. В другом схожем исследовании выявлено, что у пациентов с летальным исходом показатель в крови данного биомаркера составлял  $845 \pm 573$  пг/мл [252]. В ретроспективном исследовании 122 пациентов при поступлении выявили, что уровень NT-proBNP 88,64 pg/mL связан с высоким риском летального исхода у пациентов с тяжелой формой [254], что соответствует его концентрации у пациентов на кислородной терапии после пронирования в нашем исследовании.

Показатель BNP также отличался от полученных ранее результатов исследований, по данным многоцентрового исследования его значение у пациентов с COVID-19 составляло 500-900 пг/мл [251]. Однако в другом источнике при анализе 1812 исследований, этот показатель варьировался от 20 пг/мл до 9000 пг/мл [55]. После полученных результатов авторы проанализировали и изучили возможные причины ошибок, такие как возможное неучтенное разведение образцов, исследование другого биоматериала, нарушение правил хранения, нарушение транспортировки, поломка оборудования. Однако ни в одном аспекте нарушений выявлено не было. Вероятно, столь большая разница в полученных данных свидетельствует о том, что у пациентов варьировали сроки заболевания и тяжесть состояния.

Разница показателей при положении на спине и на животе, при НИВЛ и ИВЛ были сопоставимы, тогда как на кислородной поддержке, медианные значения значимо изменялись. Возможно, при выполнении прон-позиции маневр альвеолярного рекрутмента способствовал открытию большего количества альвеолярных единиц, что впоследствии изменяло секрецию энзима. Уровень BNP снижался в 1,1 раза, тогда как концентрация NT-proBNP повышалась в 1,8 раза после маневра прон-позиционирования. Возможно, в ответ на пронирование количество активных форм сокращалось вследствие их активного потребления у пациентов 1 группы, что влияло на кровенаполнение прекапилляров и отражалось

на податливости сосудистой стенки. При этом мозговой BNP обладает важным центральным и периферическим симпатоингибирующим эффектом, снижает порог активации вагусных афферентов, тем самым подавляя рефлекторную тахикардию и вазоконстрикцию, сопровождающие снижение преднагрузки [328].

Количество активных форм BNP в зависимости от вида респираторной поддержки значимо не менялось. При этом концентрация в кровотоке концевых фрагментов значимо снижалась при эскалации респираторной поддержки. Вероятно, это связано с тем, что при нарастании дыхательной недостаточности нарушалась элиминация активных форм пептида, что приводило к его накоплению и сокращению синтеза. Это, в свою очередь, снижало количество концевых форм в крови, причем пронирование у пациентов на НИВЛ и ИВЛ не способствовало увеличению метаболизма пептида.

Оксид азота (NO) является свободным радикалом, играющим важную патофизиологическую роль в функционировании сердечно-сосудистой и иммунной систем [58; 312]. Недавние исследования показали, что уровни в крови NO были значительно ниже у пациентов с COVID-19, что, как предполагалось, тесно связано с сосудистой дисфункцией и иммунным воспалением.

Определение нитратов и нитритов в крови больных с тяжелым течением COVID-19 показало, что продукция NO была значительно выше, чем у здоровых лиц [35; 280]. В исследовании у пациентов с COVID-19 уровня нитритов и нитратов высокий уровень  $\text{NO}_3^- = 68,25 \pm 48,17$  мкмоль/л может быть потенциальным критерием долгосрочных плохих результатов после заражения SARS-CoV-2 [280].

В результате нашего исследования можно заметить тенденцию к усилению продукции  $\text{NO}_2$  и  $\text{NO}_3$  при эскалации респираторной поддержки. Данная особенность может быть связана с активацией макрофагов, которая часто встречается при иммунных реакциях. Активность индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) в макрофагах может быть в 2–3 раза выше на фоне воспаления, которое высвобождает большое количество вазоактивных веществ, что приводит к локальному и системному увеличению концентрации нитратов и нитритов [234].

При пронировании статистическая значимость показателей была выявлена у пациентов на механической вентиляции. Возможно, это связано с тяжестью состояния пациентов и дисрегуляцией ряда рефлекторных взаимоотношений по поддержанию гомеостаза гемоциркуляции в сосудах различного калибра [218; 29].

Новый SARS-CoV-2 использует рецептор ACE-2, как и исходный SARS-CoV, для облегчения проникновения вируса в клетки-мишени, что приводит к подавлению этих рецепторов и увеличению производства 24 ангиотензин-2 (АТ-2). Повышенная продукция АТ2 потенциально увеличивает проницаемость легочных сосудов и вызывает повреждение легких. Примерно 83% рецепторов ACE-2 экспрессируются на люминальной поверхности клеток альвеолярного эпителия типа II, что делает их первичными резервуарами вирусной инвазии. Кроме того, полиорганная дисфункция, наблюдавшаяся у этих пациентов, может быть связана с широким распространением рецепторов ACE2 во внелегочных тканях, включая сердце, почки, эндотелий и кишечник [33]. Патологические данные пациента с диагнозом острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) указывали на диффузное альвеолярное поражение с клеточным фибромиксоидным экссудатом и отеком легких, десквамацию пневмоцитов и образование гиалиновых мембран при биопсии легкого. Кроме того, также наблюдалась инфильтрация интерстициальными мононуклеарными воспалительными инфильтратами с преобладанием лимфоцитов. Чрезмерная активация Т-клеток приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, высвобождаемых Т-клетками CD-4, и более высокому количеству цитотоксических гранул в Т-клетках CD-8, что способствует серьезному повреждению иммунной системы у пациента. SARS-CoV-2 инфицирует альвеолярные макрофаги и эпителиальные клетки, содержащие эти вирусные частицы, и инициирует воспалительные реакции в легких [272]. Клиническую fazу SARS-CoV-2 можно разделить на три фазы, а именно «фазу вирусемии», при которой вирус попадает в периферическую кровь из легких, «острая фаза или фаза пневмонии», при которой у лиц с ослабленным иммунитетом состояние

становится критическим, при этом Т-лимфоциты и В-лимфоциты значительно снижаются, в то время как воспалительные цитокины, в основном ИЛ-6, и параметры коагуляции, такие как D-димеры, аномально повышены в «фазе восстановления». В результате диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) активирует коагуляционный каскад [164].

В различных экспериментальных моделях на животных и у людей с тяжелым септическим шоком наблюдается высокая продукция и высвобождение  $O_2-$  и  $ONOO-$  различными путями, что способствует недостаточности легких, сердца, головного мозга и печени [174]. Это связано со сверхэкспрессией iNOS, NADPH-оксидаз, циклооксигеназы 2 и ксантинооксидазы, которые активируют транскрипцию таких факторов, как NF- $\kappa$ B, что приводит к обострению провоспалительного ответа хозяина [104].

Кроме того, при тяжелом сепсисе, когда существует опасная для жизни органная дисфункция, вызванная неадекватной реакцией хозяина на инфекцию, например, при ОРДС, сердечно-сосудистая система увеличивает сердечный выброс и снижает периферическое сопротивление, принимая гемодинамический профиль, который приводит к расширению артерий. Чрезмерное падение периферического сопротивления или его длительная продолжительность приводят к прогрессирующей гипотензии, рефрактерной к катехоламинам, что может способствовать развитию тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности [137].

Наконец, патологические механизмы основного повреждения миокарда у пациентов с SARS-CoV-2 представляют собой коронарный спазм, гипоксическое повреждение, микротромбы, прямое повреждение эндотелия сосудов, увеличивающие риск развития острого инфаркта миокарда вследствие острой коронарной окклюзии [32].

Хорошо известно, что кардиомиоциты экспрессируют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2), чтобы облегчить проникновение вируса в клетку, что может объяснить возникновение миокардита, функциональных изменений в миокарде и, реже, инфаркта миокарда.

Повреждение миокарда также может быть вторичным по отношению к системному воспалению или коагулопатии из-за осложненного COVID-19.

Морфо-метаболические нарушения сердца при COVID-19 связаны с повышенными концентрациями биомаркеров сердечной крови, в основном нитратов, нитритов и натрийуретических пептидов. Определение этих биомаркеров оказалось очень полезным для диагностики, прогноза и стратификации риска. Действительно, недавние данные показали, что около 20% инфицированных пациентов, поступивших в больницу, имеют повышенный уровень BNP, были связаны с более высоким риском внутрибольничной инфекции и смертности. После более чем года уникальной глобальной пандемии в настоящее время четко установлено, что повреждение миокарда существенно влияет на тяжесть заболевания. Сердечные изменения, вторичные к прямому заражению сердечных клеток SARS-CoV-2 или клиническим последствиям COVID-19, связаны с повышенными уровнями сердечных биомаркеров в крови, измерение которых имеет решающее значение для принятия клинических решений

Прон-позиция у пациентов с тяжелым течением COVID-19, согласно современным данным, положительно влияет на улучшение соотношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> у больных с рекрутабельными альвеолами [238].

По опубликованным данным, процент таких пациентов составляет около 25%. Причем пациенты с большей вероятностью реагируют на положение лежа на животе, если эта процедура выполняется сразу после поступления в больницу. Однако при прогрессировании симптомов и эскалации респираторной поддержки, эффективность пронирования снижалась. Процесс реагирования и адаптации дыхательной системы к изменяющимся условиям заметно снижался и приводил к дистрессу организма в целом. В нашем исследовании ответ на прон-позицию со стороны сердечно-сосудистой системы был более выраженным у пациентов на кислородотерапии и минимальным на инвазивной ИВЛ. Притом значимо изменялся уровень сердечных биомаркеров, таких как NT-proBNP, BNP, что говорит о их ключевом влиянии на быстрый ответ организма при пронировании.

У пациентов на ИВЛ пронирование приводило к выделению нитритов, вероятнее всего, это происходило у пациентов из-за выраженных деструктивных процессов в легких. При прон-позиции происходил выброс вазодилататоров из некротизированных и ранее закрытых участков альвеол. Однако из-за истощения ответа сосудистой стенки не возникало.

В ходе исследования построена функциональная модель, позволяющая спрогнозировать летальный исход у пациентов с тяжелыми формами COVID-19. В математическую модель вошли следующие показатели 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). Для более упрощенного использования настоящей формулы разработана программа для ЭВМ.

Таким образом, настоящее исследование позволяет при применении пронирования пациентов с тяжелой формой COVID-19 рассчитать вероятность летального исхода, что в дальнейшем позволит скорректировать тактику ведения пациентов.

## 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 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 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 – corona virus disease 2019

NO - Nitric oxide

NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome-related coronavirus

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Время прохождения пульсовой волны: очередная попытка неинвазивного измерения сердечного выброса / Аксельрод, Б. А., Толстова, И. А., Пшеничный, Т. А., [и др.]. //Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, №3. – С. 178-182
2. Дегтярев, В. А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения в первичном звене здравоохранения методом объемной компрессионной осциллометрии // Терапия. – 2015. – № 1. – С. 13–15.
3. Диагностика и мониторинг функционального состояния высококвалифицированных спортсменов при нарушениях циркадных ритмов / А. С. Самойлов, А. Б. Кожокару, М. С. Ключников [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 1. – С. 15–26.
4. Иванов, С. Ю. Точность измерения артериального давления по тонам Короткова в сравнении с осциллометрическим методом / С. Ю. Иванов, Н. И. Лившиц // Вестник аритмологии. – 2005. – № 40. – С. 55–58.
5. Изменение состояния гемодинамики на фоне курса сурфактант-терапии у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой / Е. А. Акулова, О. В. Степанова, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 25–29.
6. Мазурок, В. А. Объемно-компрессионная осциллометрия для оценки производительности сердца // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2017. – № 2. – С. 55–60.
7. Объемно-компрессионная осциллометрия для оценки гемодинамики у взрослых с некорректированными врожденными пороками сердца и легочной артериальной гипертензией. /Мазурок В.А., Нургалиева А.И., Баутин А.Е., и др //Анестезиология и реаниматология. 2022;6:58–67.
8. Парыгина, О. В. Оценка показателей центральной гемодинамики студентов высших учебных заведений водного транспорта в процессе подготовки

- планов тренировочных нагрузок / О. В. Парыгина, Ю. А. Матвеев // Физическая культура, спорт и здоровье в вузе : труды I Международной научно-практической конференции, г. Москва, 13 декабря 2017 г. / под редакцией С. А. Фирсина, Т. Ю. Мaskaевой. – Москва : Российский университет транспорта (МИИТ), 2017. – С. 79–83.
9. Страхова, Н. В. Возможности метода объемной компрессионной осциллометрии в прогнозировании кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертонией в общей врачебной практики / Н. В. Страхова, А. А. Зуйкова // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 1. – С. 64–68.
  10. Точность неинвазивного измерения сердечного выброса на основе оценки времени транзита пульсовой волны при аортокоронарном шунтировании на работающем сердце/ Смёткин, А. А., Хуссейн, А., Захаров, В. И., [и др.] //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20. – № 2. – С. 104-110.
  11. Тривоженко, А. Б. Оценка состояния центральной гемодинамики методом компрессионной объемной осциллометрии / А. Б. Тривоженко, Ю. В. Семенова, А. А. Ширяев // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 12. – С. 18–23.
  12. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / А. Е. Баутин, В. В. Аптекарь, К. Б. Лапшин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 6. – Р. 55–64.
  13. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10270. – P. 220–232.
  14. A CRISPR/Cas9 genetically engineered organoid biobank reveals essential host factors for coronaviruses / J. Beumer, M. H. Geurts, M. M. Lamers[et al.] // Nature communications. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1–12.
  15. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis / E. A. Jansson, L. Huang, R. Malkey[et al.]// Nature chemical

- biology. – 2008. – Vol. 4, № 7. – P. 411–417.
16. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19 / J. C. Melms, J. Biermann, H. Huang [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 595, № 7865. – P. 114–119.
17. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 382 (8). – P. 727–733.
18. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, G. F. Gao. // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 470–473
19. A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation / M. Bertoni, I. Telias, M. Urner [et al.] // Critical Care. – 2019. – Vol. 23 (1). – P. 346.
20. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270–273.
21. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia / V. A. Simonovich, L. D. Burgos Pratz, P. Scibona [et al.] // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384 (7). – P. 619–629.
22. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / X. Cui, Z. Zhao, T. Zhang [et al.] // Journal of medical virology. – 2021. – Vol. 93, № 2. – P. 1057–1069.
23. Accuracy and precision of oscillometric noninvasive blood pressure measurement in critically ill patients: systematic review and meta-analysis / Nedel, W., Vasconcellos, A., Gunsch, K., [et al.] // Anaesthesiology Intensive Therapy. – 2022. – Vol. 54, № 5. – P. 425–431.
24. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite / A. J. Webb, N. Patel, S. Loukogeorgakis [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 784–790.
25. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory

- distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact / A. MekontsoDessap, F. Boissier, C. Charron [et al.]// Intensive Care Med. – 2016. – Vol. 42 (5). – P. 862–870.
- 26.Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship / P. Cardinal-Fernández, J. A. Lorente, A.Ballén-Barragán[et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 844–850.
- 27.Admission high-sensitivity cardiac troponin levels as a prognostic indicator for in-hospital mortality rates in the elderly and very elderly COVID-19 patients / A. Menditto, O. Protic, M. Di Rosa [et al.] // Archives of gerontology and geriatrics. – 2023. – Vol. 104. – P. 104822.
- 28.Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection / Q. I. Wu, L. Zhou, X. Sun [et al.]// Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–12.
- 29.Amraei, R. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial / R. Amraei, N. Rahimi. // Dysfunction. – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 1652.
- 30.An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support / B. Fabry, J. Guttmann, L. Eberhard [et al.] // Chest. – 1995. – Vol. 107, № 5. – P. 1387–1394.
- 31.Anderson, T. J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction / T. J. Anderson. // Heart Fail Rev. – 2003. – Vol. 8 (1). – P. 71–86.
- 32.Anemia is associated with severe illness in COVID- 19: a retrospective cohort study / Z. Tao, J. Xu, W. Chen [et al.]// Journal of medical virology. – 2021. – Vol. 93 (3). – P. 1478–1488.
- 33.Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J. M. Penninger, Y. Li [et al.] // Intens Care Med. – 2020. – Vol. 46 (4). – P. 586–590.
- 34.Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome / M. Camprubi-

Rimblas, N. Tantinya, J. Bringue [et al.]// Ann Transl Med. – 2018. – Vol. 6 (2). – P. 36.

35. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial / D. H. Alamdari, A. B. Moghaddam, S. Amini [et al] // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 885. – P. 173494.
36. Arbidol for preventing and treating influenza in adults and children / L. Huang, L. Zhang, Y. Liu [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 2017, № 2. – P.172.
37. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – P. 1330–1341.
38. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.]// JAMA cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802–810.
39. Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore / A. Wilder-Smith, M. D. Teleman, B. H. Heng [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11. – P. 1142–1145.
40. Auto-positive end-expiratory pressure: mechanisms and treatment / M. M. Mughal, D. A. Culver, O. A. Minai, A. C. Arroliga // Cleve Clin J Med. – 2005. – Vol. 72 (9). – P. 801–809.
41. Awake prone positioning in non-intubated patients with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: a systematic review of proportional outcomes comparing observational studies with and without awake prone positioning in the setting of COVID-19 / I. Pavlov, H. He, B. McNicholas [et al.]// Respir Care. – 2021. – respcare. – P. 09191.
42. Barnes, M. Clinical use of inhaled nitric oxide: Local and systemic applications / M. Barnes, E. J. Brisbois // Free Radical Biology and Medicine. – 2020. – Vol.

152. – P. 422–431.
- 43.Batah, S. S. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians / S. S. Batah, A. T. Fabro // Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 176. – P. 106239.
- 44.Beasley, M. B. Acute lung injury – From cannabis to COVID / M. B. Beasley// Modern pathology. – 2022. – Vol. 35, № 1. – P. 1–7.
- 45.Beasley, M. B. The pathologist's approach to acute lung injury / M. B. Beasley// Arch Pathol Lab Med. – 2010. – Vol. 134 (5). – P. 719–727.
- 46.Berlin, D. A. Martinez FJ Severe COVID-19 / D. A. Berlin, R. M. Gulick. // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 2451–2460.
- 47.Bevegard, S. The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume / S. Bevegard, A. Holmgren, B. Jonsson.// Acta Physiol. Scand. – 1960. – Vol. 49. – P. 279–298.
- 48.Biomarkers for the Early Diagnosis of Sepsis in Burns: Systematic Review and Meta-analysis / A. T. Li, A. Moussa, E. Gus [et al.]// Annals of Surgery. – 2022. – Vol. 275, № 4. – P. 654–662.
- 49.BNP as a major player in the heart-kidney connection / R. Okamoto, Y. Ali, R. Hashizume[et al.]// International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3581.
- 50.BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction / R. Shor, Y. Rozenman, A. Bolshinsky [et al.] // Eur J Intern Med. – 2006. – Vol. 17. – P. 536–540.
- 51.Broadening of neutralization activity to directly block a dominant antibody-driven SARS-coronavirus evolution pathway / J. Sui, D. R. Aird, A. Tamin [et al.]// PLoSPathog. – 2008. – Vol. 4 (11). – P. e1000197.
- 52.Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses / T. P. Sheahan, A. C. Sims, R. L. Graham [et al.]. // Science

- translational medicine. – 2017. – Vol. 9, № 396. – P. eaal3653.
- 53.Brochard, L. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure / L. Brochard, A. Slutsky, A. Pesenti// Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 195. – P. 438–442.
- 54.B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients / F. Post, L. S. Weilemann, C. M. Messow[et al.] // Critical care medicine. – 2008. – Vol. 36, № 11. – P. 3030–3037.
- 55.B-type natriuretic peptide concentrations, COVID-19 severity, and mortality: a systematic review and meta-analysis with meta-regression / A. Zinelli, S. Sotgia, C. Carru[et al.]// Frontiers in cardiovascular medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 690790.
- 56.Buonaguro, F. M. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS / F. M. Buonaguro, I. Puzanov, P. A. Ascierto// Journal of translational medicine. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 165.
- 57.Business Insider. The Coronavirus Has Pandemic ‘Potential’ as it Spreads in South Korea, Italy, and Iran, According to WHO [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.businessinsider.com/covid-19-coronavirus-has-pandemic-potential-says-who-2020-2?IR=T>.
- 58.Cao, Z. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine / Z. Cao, Y. Jia, B. Zhu// Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20 (8). – P. 1820.
- 59.Caocci, G. Could ruxolitinib be effective in patients with COVID-19 infection at risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS)? / G. Caocci, G. La Nasa // Annals of Hematology. – 2020. – Vol. 99, № 7. – P. 1675–1676.
- 60.Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / R. M. Inciardi, L. Lupi, G. Zacccone [et al.]// JAMA cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 819–824.
- 61.Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic / E. Driggin, M. V. Madhavan,

- B.Bikdeli[et al.] // Journal of the American College of cardiology. – 2020. – Vol. 75, № 18. – P. 2352–2371.
- 62.Casa, L. D. Role of high shear rate in thrombosis / L. D. Casa, D. H. Deaton, D. N. Ku// J Vasc Surg. – 2015. – Vol. 61 (4). – P. 1068–1080.
- 63.Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 / J. Shang, Y. Wan, C. Luo [et al.]// Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117, № 21. – P. 11727–11734.
- 64.Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z. L. Shi// Nature Reviews Microbiology. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 141–154.
- 65.China cardiovascular diseases report 2015: a summary / W. W. Chen, R. L. Gao, L. S. Liu [et al.]// Journal of geriatric cardiology: JGC. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 1–10.
- 66.Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2 / M. Hoffmann, K. Mösbauer, H. Hofmann-Winkler [et al.]// Nature. – 2020. – Vol. 585, № 7826. – P. 588–590.
- 67.Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study / COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators//Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 47. – P. 60–73.
- 68.Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // Jama. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069.
- 69.Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.]// New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720.
- 70.Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.]// The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481.

- 71.Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R.Du [et al.]// The lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062.
- 72.Clinical evaluation of ShufengJiedu Capsules combined with umifenovir (Arbidol) in the treatment of common-type COVID-19: a retrospective study / J. Chen, S. Lin, C. Niu, Q. Xiao// Expert Rev Respir Med. – 2021. – Vol. 15 (2). – P. 257–265
- 73.Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, [et al.]// The lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
- 74.Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series / X. W. Xu, X. X. Wu, X. G. Jiang [et al.]// BMJ. – 2020. – Vol. 368. – m606.
- 75.Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.]// Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846–848.
- 76.Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba [et al.]// The Lancet Haematology. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. e438–e440.
- 77.Coagulopathy in COVID- 19 / T. Iba, J. H. Levy, M. Levi, J. Thachil// Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2103–2109.
- 78.Cohen, J. The Effect of Body Position on Measures of Arterial Stiffness in Humans / J. Cohen, C. Pignanelli, J. Burr// J Vasc Res. – 2020. – Vol. 57 (3). – P. 143–151.
- 79.Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases / X. Zhu, Y. Ge, T. Wu [et al.]// Virus research. – 2020. – Vol. 285. – P. 198005.
- 80.Comparison of cord blood pro- BNP levels in newborns of SARS- COV- 2 positive and negative women, and its association with adverse perinatal outcomes / B. Besimoglu, B. Akgün, Ş. G. Ayhan[et al.]// Int J Gynaecol Obstet. – 2023. –

Jan 6.

- 81.Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 / J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin [et al.]// New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2327–2336.
- 82.Convalescent plasma therapy for persistent hepatitis E virus infection / M. Ankcorn, J. Gallacher, S. Ijaz [et al.]// Journal of hepatology. – 2019. – Vol. 71, № 2. – P. 434–438.
- 83.Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome / J. S. M. Peiris, S. T. Lai, L. L. Poon [et al.]// Lancet. – 2003. – Vol. 361, № 9366. – P. 1319–1325
- 84.Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 / P. V'kovski, A. Kratzel, S. Steiner [et al.]// Nature Reviews Microbiology. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 155–170.
- 85.Corticosteroids for COVID-19 – 2020 / World Health Organization [Электронный ресурс]. — Режим доступа: : [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1)
- 86.COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up / A. Tajbakhsh, S. M. Gheibi Hayat, H. Taghizadeh[et al.] // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2021. – Vol. 19 (3). – P. 345–357.
- 87.COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection / H. Al-Samkari, R. S. Karp Leaf, W. H. Dzik [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136 (4). – P. 489–500.
- 88.COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients / H. Ejaz, A. Alsrhani, A. Zafar [et al.] // Journal of infection and public health. – 2020. – Vol. 13 (12). – P. 1833–1839.
- 89.COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps / L. Borges, T. C. Pithon-Curi, R. Curi[et al.]//

- Mediators of Inflammation. – 2020. – Vol. 2020. – P. 8829674.
- 90.COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie// Nature reviews cardiology. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 259–260.
- 91.COVID-19 and the heart / C. Rojulpote, K. Gonuguntla, S. Patil [et al.]// Colombia Medica. – 2020. – Vol. 51, № 2. – P. e4320.
- 92.COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets / T. M. Delorey, C. G. K. Ziegler, G. Heimberg [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 595, № 7865. – P. 107–113.
- 93.COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies / V. S. Salian, J. A. Wright, P. T. Vedell [et al.]// Molecular pharmaceutics. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 754–771.
- 94.COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre-and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety / N. Luxi, A. Giovanazzi, A. Capuano [et al.]// Drug safety. – 2021. – Vol. 44, № 12. – P. 1247–1269.
- 95.COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.]// The lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.
- 96.COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? / E. Fan, J. R. Beitler, L. Brochard [et al.]// Lancet Respir Med. – Vol. 8 (8). – P. 816–821.
- 97.COVID-19-related end stage lung disease: two distinct phenotypes / K. Kostopanagiotou, M. M. Schuurmans, I. Inci, R. Hage// Annals of Medicine. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 588–590.
- 98.C- reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID- 19 early / C. Tan, Y. Huang, F. Shi [et al.]// Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 856–862.

99. Criteria for Pediatric Sepsis – A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce / K. Menon, L. J. Schlapbach, S. Akech [et al.]// Critical care medicine. – 2022. – Vol. 50, № 1. – P. 21.
100. Dandel M. Heart-lung interactions in COVID-19: Prognostic impact and usefulness of bedside echocardiography for monitoring of the right ventricle involvement / M. Dandel// Heart Failure Reviews. – 2022. – Vol. 27, № 4. – P. 1325–1339.
101. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 / RECOVERY Collaborative Group [et al.]// *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 693–704.
102. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure / C. W. Farnsworth, A. L. Bailey, A. S. Jaffe, M. G. Scott// Clinical Biochemistry. – 2018. – Vol. 59. – P. 50–55.
103. Dysnatremia is a predictor for morbidity and mortality in hospitalized patients with COVID-19 / P. Tzoulis, J. A. Waung, E. Bagkeris[et al.]// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 106, № 6. – P. 1637–1648.
104. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity / E. P. Rivers, L. McIntyre, D. C.Morro [et al.]// *Cmaj.* – 2005. – Vol. 173, № 9. – P. 1054–1065.
105. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study / P. Monedero, A. Gea, P. Castro [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-020-03422-3 // Crit Care. – 2021. – Vol. 25. – P. 2.
106. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial / B. M.Tomazini, I. S. Maia, A. B. Cavalcanti [et al.]// *JAMA.* – 2020. – Vol. 324. – P. 1307–1316.
107. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain

- randomized clinical trial /D. C. Angus, L.Derde, F. Al-Beidh [et al.]// *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – P. 1317–1329.
108. Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury / T. Richter, G. Bellani, R. Scott Harris [et al.]// *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 172 (04). – P. 480–487.
109. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS / J. Park, H. Y. Lee, J. Lee [et al.]// *Respir Res*. – 2021. – Vol. 22. – P. 220.
110. Effect of prone positioning on the respiratory support of nonintubated patients with coronavirus disease 2019 and acute hypoxic respiratory failure: a retrospective matching cohort study / E. Prud'homme, Y. Trigui, X. Elharrar [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 160. – P. 85–88.
111. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / E. X. Chua, S. M. I. S. M.Zahir, K. T.Ng [et al.] // *Journal of clinical anesthesia*. – 2021. – Vol. 74. – P. 110406.
112. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial / C. D. Spinner, R. L. Gottlieb, G. J. Criner[et al.]// *Jama*. – 2020. – Vol. 324, № 11. – P. 1048–1057.
113. Effect of upper body position on arterial stiffness: influence of hydrostatic pressure and autonomic function / E. C. Schroeder, A. J. Rosenberg, T. I. M. Hilgenkamp// *J Hypertens*. – 2017. – Vol. 35 (12). – P. 2454–2461.
114. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients / K. Duan, B. Liu, C. Li [et al.]// *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 117, № 17. – P. 9490–9496.
115. Effects of body position during cardiopulmonary exercise testing with right heart catheterization / S. Mizumi, A. Goda, K. Takeuchi [et al.]// *Physiol Rep*. – 2018. – Vol. 6 (23). – P. e13945.
116. Effects of body position on exercise capacity and pulmonary vascular

- pressure- flow relationships / K. Forton, Y. Motoji, G. Deboeck [et al.]// *J. Appl. Physiol.* – 1985. – Vol. 121. – P. 1145–1150.
117. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial / G. J. Peek, M. Mugford, R. Tiruvoipati// *Lancet.* – 2009. – Vol. 374 (9698). – Vol. 1351–1363.
118. Elucidating the role of N440K mutation in SARS-CoV-2 spike-ACE-2 binding affinity and COVID-19 severity by virtual screening, molecular docking and dynamics approach / M. Kullappan, U. Mary, J. M. Ambrose [et al.]// *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* – 2023. – Vol. 41 (3). – P. 912–929.
119. Emergence of SARS-CoV-2 b. 1.1. 7 lineage-united states, december 29, 2020–january 12, 2021 / S. E. Galloway, P. Paul, D. R. MacCannell [et al.]// *Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 2021. – Vol. 70, № 3. – P. 95–99.
120. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna[et al.]// *Nature Reviews Immunology.* – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 319–329.
121. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.]// *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7 (8). – P. e575-e582.
122. Engelmann, B. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity / B. Engelmann, S. Massberg// *Nature Reviews Immunology.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 34–45.
123. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30211-7 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 507–513.
124. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: A study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China / Z. Q. Zeng, D. H. Chen, W. P. Tan [et al.] //

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 37. – P. 363–369.

125. Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism / D. T. Ertugrul, A. Gursoy, M. Sahin[et al.] // Journal of the National Medical Association. – 2008. – Vol. 100, № 4. – P. 401–405.
126. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea / J. van Griensven, T. Edwards, X. de Lamballerie[et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1511812 // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, № 1. – P. 33–42.
127. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus / E. I. Azhar, S. A. El-Kafrawy, S. A. Farraj [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1401505 // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 2499–2505.
128. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus / A. E. Bautin, V. V. Aptekar, K. B. Lapshin [et al.]. – DOI 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64 // Translational Medicine. – 2020. – Vol. 7 (6). – P. 55–64.
129. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method / P. Nasa, E. Azoulay, A. K. Khanna [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-021-03491-y // Crit Care. – 2021. – Vol. 25. – P. 106.
130. Expression of MicroRNAs in Sepsis-Related Organ Dysfunction: A Systematic Review / A. Maiiese, A. Scatena, A. Costantino [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23169354 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 16. – P. 9354.
131. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) / X. Ma, M. Liang, M. Ding [et al.]/// Med Sci Monit. – 2020. – Vol. 26. – e925364.
132. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: A cohort study and propensity-

- matched analysis / T. Pham, A. Combes, H. Roze [et al.]// Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 187 (3). – Vol. 276–285.
133. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study / W. M. Zapol, M. T. Snider, J. D. Hill // JAMA. – 1979. – Vol. 242 (20). – Vol. 2193–2196.
134. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth// The lancet respiratory medicine. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. e21.
135. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic / T. Nagata, A. K. Lefor, M. Hasegawa [et al.]// Disaster medicine and public health preparedness. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 79–81.
136. FDA Updates Emergency Use Authorization for Covid-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data // U.S. FOOD & DRUG [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>
137. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study / A. Coppo, G. Bellani, D. Winterton [et al.] // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 765–774.
138. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) / M. Casella, M. Rajnik, A. Aleem [et al.] // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) :StatPearls Publishing [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
139. Fehr, A. R. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis / A. R. Fehr, S. Perlman// Methods Mol Biol. – 2015. – Vol. 1282. – P. 1–23.
140. Fehr, A. R. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis / A. R. Fehr, S. Perlman// Methods Mol. Biol. – 2015. – Vol. 1282.

– P. 1–23.

141. Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium / M. Galbusera, C. Zoja, R. Donadelli [et al.] // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 1997. – Vol. 90. 4. – P. 1558–1564.
142. Forchette, L. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics / L. Forchette, W. Sebastian, T. Liu// Current medical science. – 2021. – Vol. 41, № 6. – P. 1037–1051
143. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses / K. K. To, I. F. Hung, J. F. Chan, K. Y. Yuen [et al.]// J. Thorac. Dis. – 2013. – Vol. 3. – S103–S108.
144. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.]// Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10224). – P. 565–574.
145. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis / Antimicrobial Resistance Collaborators // The Lancet. – 2022. – Vol. 399, № 10325. – P. 629–655.
146. Golzari-Sorkheh, M. COVID-19 as a Risk Factor for Alzheimer's Disease / M. Golzari-Sorkheh, D. F. Weaver, M. A. Reed// J Alzheimers Dis. – 2023. – Vol. 91 (1). – P. 1–23.
147. Gong, S. R. The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models / S. R. Gong, L. L. Bao// Animal Model Exp Med. – 2018. – Vol. 1 (2). – P. 125–133.
148. Gralinski, L. E. Return of the coronavirus: 2019-nCoV / L. E. Gralinski, V. D. Menachery// Viruses. – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 135.
149. Green, S. J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency / S. J. Green// Microbes Infect. – 2020. – Vol. 22 (4-5). – P. 149–150.
150. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track / C.

Harrison// Nature biotechnology. – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 379–381.

151. Hasan,Z. T. The effect of melatonin on thrombosis, sepsis and mortality rate in COVID-19 patients / Z. T. Hasan, D. M. Q. Y. M. A. A. Atrakji, D. A. K. Mehuaiden// International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 114. – P. 79–84.
152. Hazem, Y. Hasty reduction of COVID-19 lockdown measures leads to the second wave of infection / Y. Hazem, S. Natarajan, E. R. Berikaa// MedRxiv. – 2020 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.23.20111526v1.full.pdf>
153. Heart failure and COVID-19 / F. Bader, Y. Manla, B. Atallah, R. C. Starling// Heart failure reviews. – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 1–10.
154. Heart, COVID-19, and echocardiography / L. Capotosto, B. L. Nguyen, M. R. Ciardi [et al.]// Echocardiography. – 2020. – Vol. 37 (9). – P. 1454–1464.
155. Hematological findings and complications of COVID- 19 / E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy[et al.]// American journal of hematology. – 2020. – Vol. 95, № 7. – P. 834–847.
156. High serum nitrates levels in non-survivor COVID-19 patients / L. Lorente, F. Gómez-Bernal, M. M.Martín [et al.]// Medicinaintensiva. – 2022. – Vol. 46, № 3. – P. 132–139.
157. Hoffmann, M. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Pöhlmann// Molecular cell. – 2020. – Vol. 78, № 4. – P. 779–784.
158. Horby, P., [et al.] "Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report [published online ahead of print July 17, 2020]." N Engl J Med 10 (2020).
159. Hulot, J. S. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases / J. S. Hulot// Archives of cardiovascular diseases. – 2020. – Vol. 113, № 4. – P. 225–226.

160. Hulswit, R. J. Coronavirus spike protein and tropism changes / R. J. Hulswit, C. A. de Haan, B. J. Bosch// *Adv. Virus Res.* – 2016. – Vol. 96. – P. 29–57.
161. Human airway cells prevent SARS-CoV-2 multibasic cleavage site cell culture adaptation / M. M. Lamers, A. Z. Mykytyn, T. I. Breugem[et al.]// *Elife*. – 2021. – Vol. 10. – P. e66815.
162. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets / J. Ter Meulen, E. N van den Brink, PhD G. J Weverling [et al.]// *The Lancet*. – 2004. – Vol. 363, № 9427. – P. 2139–2141.
163. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants / J. Ter Meulen, E. N. van den Brink, L. L. Poon [et al.]// *PLoS medicine*. – 2006. – Vol. 3, № 7. – P. e237.
164. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li // *EmergMicrobes Infect*. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 727–732.
165. Ibrahim, N. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management / N. Ibrahim, J. L. Januzzi// *Expert review of cardiovascular therapy*. – 2015. – Vol. 13, № 9. – P. 1017–1030.
166. Identification of a new human coronavirus / L. Van der Hoek, K. Pyrc, M. F. Jebbink [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 368–373.
167. Impact of time to diagnosis on the occurrence of cardiogenic shock in MIS-C post-COVID-19 infection / S. Bichali, M. Bonnet, M. E. Lampin[et al.]// *World Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 6. – P. 1–10.
168. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position / W. W. Douglas, K. Rehder, F. M. Beynen [et al.] // *Am Rev Respir Dis*. – 1977. – Vol. 115 (04). – P. 559–566.
169. In silico study of SARS- CoV- 2 Spike protein RBD and human ACE- 2 affinity dynamics across variants and Omicron subvariants / S. Abeywardhana, M. Premathilaka, U. Bandaranayake [et al.]// *Journal of Medical Virology*. –

2023. – Vol. 95 (1). – P. e28406.

170. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // Thrombosis research. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147.
171. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial / R. Sanjay, D. V. Nicolau Jr, M. Mahdi [et al.]// The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9, Issue 77. – P. 763–772.
172. Inhaled heparin in cystic fibrosis / D. J. Serisier, J. K. Shute, P. M. Hockey [et al.]// European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 354–358.
173. Intensive care national audit and research centre ICNARC report on COVID-19 in critical care: England, Wales and Northern Ireland. 26 March 2021 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/2d288f8e-728e-eb11-912f-00505601089b>
174. Is Antioxidant Therapy a Useful Complementary Measure for Covid-19 Treatment? An Algorithm for Its Application / M. E. Soto, V. Guarner-Lans, E. Soria-Castro [et al.]// Medicina. – 2020. – Vol. 56. – P. 386.
175. Jacobi, J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury / J. Jacobi// American Journal of Health-System Pharmacy. – 2022. – Vol. 79, № 5. – P. 329–337.
176. Jain, A. COVID-19 and lung pathology / A. Jain// Indian J PatholMicrobiol. – 2020. – Vol. 63. – P. 171–172.
177. Jia, Z. Will mutations in the spike protein of SARS-CoV-2 lead to the failure of COVID-19 vaccines? / Z. Jia, W. Gong// Journal of Korean Medical Science. – 2021. – Vol. 36, № 18. – P. e124.
178. Kadam, R. U. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol / R. U. Kadam, I. A. Wilson // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2017. – Vol. 114, № 2. – P. 206–214.

179. Kahn, J. S. History and recent advances in coronavirus discovery / J. S.Kahn, K. McIntosh// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24. – S223–S227.
180. Kallet, R. H. A comprehensive review of prone position in ARDS / R. H. Kallet// *Respir Care.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1660–1687.
181. Katzenstein, A. L. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review / A. L. Katzenstein, C. M. Bloor, A. A. Leibow // *The American journal of pathology.* – 1976. – Vol. 85, № 1. – P. 209.
182. Kharat, A. Prone position in COVID 19-associated acute respiratory failure / A. Kharat, M. Simon, C. Guérin// *Current opinion in critical care.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 57.
183. Klok F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis research.* – 2020. – T. 191. – C. 145-147
184. Lee, A. Nitric oxide: a new role in intensive care / A. Lee, W. Butt // *Critical Care and Resuscitation.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 72–79.
185. Left lower lobe ventilation is reduced in patients with cardiomegaly in the supine but not the prone position / C. M. Wiener, W. J. McKenna, M. J. Myers [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1990. – Vol. 141 (01). – P. 150–155.
186. Li, H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H. Li, U. Forstermann// *J Pathol.* – 2000. – Vol. 190. – P. 244–254.
187. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry// *Clinical Biochemistry.* – 2020. – Vol. 506. – P. 145–148.
188. Lippi, G. What We Know (and Do not Know) Regarding the Pathogenesis of Pulmonary Thrombosis in COVID-19 / G. Lippi, E. J. Favaloro// *Semin Thromb Hemost.* – 2023. – Vol. 49 (1). – P. 27–33.
189. Lundberg, J. O. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide / J. O. Lundberg, M. Govoni// *Free Radical Biology and*

Medicine. – 2004. – Vol. 37, № 3. – P. 395–400.

190. Magro, G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the ‘culprit lesion’ of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc / G. Magro// Cytokine: X. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 100029.
191. Maisel, A. S. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides / A. S. Maisel, J. M. Duran, N. Wettersten// Heart failure clinics. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 13–25.
192. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline / J. D. Chalmers, M. L. Crichton, P. C. Goeminne [et al.]// Eur Respir J. – 2021. – Vol. 57 (4). – P. 2100048.
193. Marini, J. J. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power / J. J. Marini, P. R. M. Rocco, L. Gattinoni// Am J Respir Crit Care Me. – 2020. – Vol. 201 (7). – P. 767–774.
194. Mathieu Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection / M. Copin, E. Parmentier, T. Duburcq [et al.]// Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46 (6). – P. 1124–1126.
195. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure / A. Rossi, S. B. Gottfried, L. Zocchi [et al.]// Am Rev Respir Dis. – 1985. – Vol. 131. – P. 672–677.
196. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. Clin Cardiol. 2020 Dec;43(12):1362-1367. doi: 10.1002/clc.23460. Epub 2020 Nov 11.
197. Mehta, J. L. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past / J. L. Mehta, G. Calcaterra, P. P. Bassareo// Clin Cardiol. – 2020. – Vol. 43 (12). – P. 1362–1367.
198. Miesbach, W. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the

- rationale for anticoagulation / W. Miesbach, M. Makris// Clinical and applied thrombosis/hemostasis. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620938149.
199. Moore, C. Distinct role and location of the endothelial isoform of nitric oxide synthase in regulating platelet aggregation in males and females *in vivo* / C. Moore, D. Sanz-Rosa, M. Emerson// European journal of pharmacology. – 2011. – Vol. 651, № 1-3. – P. 152–158.
200. Moore, C. Functional regulation of vascular and platelet activity during thrombosis by nitric oxide and endothelial nitric oxide synthase / C. Moore, C. Tymvios, E. Michael// Thrombosis and haemostasis. – 2010. – Vol. 104, № 8. – P. 342–349.
201. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure / L. Gattinoni, D. Mascheroni, A. Torresin [et al.]// Computerizedtomography study. Intensive Care Med. – 1986. – Vol. 12 (03). – P. 137–142
202. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection in KwaZulu-Natal, South Africa / K. Chinniah, R. Bhimma, K. L. Naidoo [et al.]// The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. e9-e14.
203. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review / R. Cavallazzi, A. Nair, T. Vasu [et al.] // Intensive care medicine. – 2008. – Vol. 34, № 12. – P. 2147–2156.
204. Natriuretic peptides to predict short-term mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis / S. Vallabhajosyula, Z. Wang, M. H. Murad [et al.]// Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. 50–64.
205. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications / L. R. Potter, A. R. Yoder, D. R. Flora [et al.] // cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. – 2009. – Vol. 191. – P. 341–366.

206. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients – an updated systematic review of preclinical and clinical studies / J. Juschten, P. R. Tuinman, N. P.Juffermans[et al.]// Annals of translational medicine. – 2017. – Vol. 5, № 22. – P. 444.
207. Neutrophil activation and neutrophil extracellular traps (NETs) in COVID- 19 ARDS and immunothrombosis / M. C. Cesta, M. Zippoli, C. Marsiglia[et al.]// European Journal of Immunology. – 2023. – Vol. 53 (1). – P. e2250010.
208. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality / H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, H. A.Al-Hussaniy[et al.] // International immunopharmacology. – 2022. – Vol. 104. – P. 108516.
209. Neutrophil Extracellular Traps, Sepsis and COVID-19–A Tripod Stand / E. Ventura-Santana, J. R. Ninan, C. M. Snyder, E. B. Okeke // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 902206.
210. New respiratory viruses and the elderly / L. Jartti, H. Langen, M. Söderlund-Venermo [et al.]// Open Respir. Med. J. – 2011. – Vol. 5. – P. 61–69.
211. NewScientist. The WHO Still isn't Describing Covid-19 as a Pandemic [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.newscientist.com/article/2235095-the-who-still-isnt-describing-covid-19-as-a-pandemic/#ixzz6F2fq8ncn>
212. Nicolau, D. V. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? / D. V. Nicolau, M. Bafadhel// The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 846–847.
213. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment / J. E. Freedman, J. Loscalzo, M. R.Barnard [et al.]// The Journal of clinical investigation. – 1997. – Vol. 100, № 2. – P. 350–356.
214. Non-invasive Oscillometry-Based Estimation of Cardiac Output—Can We Use It in Clinical Practice? /Reshetnik, A., Gjolli, J., van der Giet,F. [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2021. – Vol.12. – P. 704425.

215. NO synthase /NO independent regulation of human and murine platelet soluble guanylyl cyclase activity / S. Gambaryan, A. Kobsar, S. Hartmann [et al.]// Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 1376–1384.
216. On the origin of nitrosylated hemoglobin in COVID-19: Endothelial NO capture or redox conversion of nitrite? Experimental results and a cautionary note on challenges in translational research / R. C. Nogueira, M. Minnion, A. D. Clark [et al.]// Redox Biology. – 2022. – Vol. 54. – P. 102362.
217. Osborn Autopsy in suspected COVID-19 cases / B. Hanley, S. B. Lucas, E. Youd [et al.]// J Clin Pathol. – 2020. – Vol. 73. – P. 239–242.
218. Ozdemir, B. Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths? / B. Ozdemir, A. Yazici// Med Hypotheses. – 2020. – Vol. 144. – P. 109970.
219. Palmer, R. M. J. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine / R. M. J. Palmer, D. S. Ashton, S. Moncada // Nature. – 1988. – Vol. 333, № 6174. – P. 664–666.
220. Pandompatam, G. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock / G. Pandompatam, K. Kashani, S. Vallabhajosyula// Revista Brasileira de terapia intensiva. – 2019. – Vol. 31. – P. 368–378.
221. Papaioannou, T. G. Vascular wall shear stress: basic principles and methods / T. G. Papaioannou, C. Stefanidis // Hellenic J Cardiol. – 2005. – Vol. 46 (1). – P. 9–15.
222. Parameters for Simulation of Adult Subjects During Mechanical Ventilation / J. M. Arnal, A. Garner, M. Saoli, R. L. Chatburn// Respir Care. – 2018. – Vol. 63 (2). – P. 158–168.
223. Paszkowiak, J. J. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside / J. J. Paszkowiak, A. Dardik// Vasc Endovascular Surg. – 2003. –

Vol. 37 (1). – P. 47–57.

224. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.]// The Lancet respiratory medicine. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422.
225. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.]// The Lancet respiratory medicine. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422.
226. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study / G. Grasselli, T. Tonetti, A. Protti[et al.] // The lancet Respiratory medicine. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 1201–1208.
227. Patient-directed prone positioning in awake patients with COVID-19 requiring hospitalization (PAPR) / S. A. Johnson, D. J. Horton, M. J. Fuller [et al.]// Ann Am Thorac Soc. – 2021. – Vol. 18. – P. 1424–1426.
228. Pepe, P. E. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect / P. E. Pepe, J. J. Marini// Am Rev Respir Dis. – 1982. – Vol. 126. – P. 166–170.
229. Peptide-based direct electrochemical detection of receptor binding domains of SARS-CoV-2 spike protein in pristine samples / T. H. V. Kumar, S. Srinivasan, V. Krishnan [et al.]// Sensors and Actuators B: Chemical. – 2023. – Vol. 377. – P. 133052.
230. Perfusion-ventilation imaging in an era of COVID-19 / S. Vöö, D. Neriman, M. Henry, I. Kayani// Nuclear Medicine Communications. – 2020. – Vol. 41, № 6. – P. 597–598.
231. Piehl, M. A. Use of extreme position changes in acute respiratory failure / M. A. Piehl, R. S. Brown// Crit Care Med. – 1976. – Vol. 4 (01). – P. 13–14.
232. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction / R. Witthaut, C. Busch, P. Fraunberger [et al.]// Intensive care

medicine. – 2003. – Vol. 29, № 10. – P. 1696–1702.

233. Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction: prognostic significance and therapeutic implications / W. Ahmed, S. Zafar, A. Y. Alam [et al.]// Angiology. – 2007. – Vol. 58, № 3. – P. 269–274.
234. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals / P. Kleinbongard, A. Dejam, T. Lauer [et al.]// Free Radic Biol Med. – 2003. – Vol. 35 (7). – P. 790–796.
235. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation / E. Gkaliagkousi, J. Ritter, A. Ferro// Circulation research. – 2007. – Vol. 101, № 7. – P. 654–662.
236. Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress / A. Bernardo, C. Ball, L. Nolasco [et al.]// J ThrombHaemost. – 2005. – Vol. 3 (3). – P. 562–570.
237. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements / J. M. Schmitt, A. Vieillard-Baron, R. Augarde [et al.]// Critical care medicine. – 2001. – Vol. 29 (6). – P. 1154–1158.
238. Post- intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions / S. Inoue, J. Hatakeyama, Y. Kondo [et al.]// Acute medicine & surgery. – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 233–246.
239. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / T. Menter, J. D. Haslbauer, R. Nienhold// Histopathology. – 2020. – Vol. 77 (2). – P. 198–209.
240. Postmortem examination of COVID- 19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / T. Menter, J. D.

Haslbauer, R. Nienhold [et al.]// Histopathology. – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 198–209.

241. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / T. Menter, J. Haslbauer, R. Nienhold [et al.]// Histopathology. – 2020. – Vol. 77 (2). – P. 198–209.
242. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody / X. Tian, C. Li, A. Huang [et al.]// Emerging microbes & infections. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 382–385.
243. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S. D. Solomon, O. Vardeny// JAMA cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 831–840.
244. Pragmatic recommendations for the management of acute respiratory failure and mechanical ventilation in patients with COVID-19 in low- and middle-income countries / A. S. Neto, W. Checkley, C. Sivakorn [et al.]// Am J Trop Med Hyg. – 2021. – Vol. 104. – P. 60–71.
245. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Poggi, E. Lucenteforte, D. Petri [et al.]// JAMA pediatrics. – 2022. – Vol. 176 (8). – P. 750–758.
246. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome / R. J. Maunder, W. P. Shuman, J. W. McHugh [et al.] // Analysis by computed tomography. – JAMA. – 1986. – Vol. 255 (18). – P. 2463–2465.
247. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study / L. Gattinoni, A. Pesenti, L. Avalli [et al.]// Am Rev Respir Dis. – 1987. – Vol. 136 (03). – P. 730–736.
248. Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome / A. MekontsoDessap, F. Boissier, R. Leon [et al.] // Critical care medicine. – 2010. – Vol. 38 (9). – P. 1786–1792.
249. Prevention of pressure ulcers among individuals cared for in the prone

- position: lessons for the COVID-19 emergency / Z. Moore, D. Patton, P. Avsar// J Wound Care. – 2020. – Vol. 29 (6). – P. 312–320.
250. Pro-BNP versus MEDS score in determining the prognosis of sepsis patients; a diagnostic accuracy study / M. Shojaee, S. Safari, A. Sabzghabaei[et al.] // Emergency. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. e4.
251. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review / A. Izcovich, M. A. Ragusa, F.Tortosa[et al.]// PloS one. – 2020. – Vol. 15 (11). – P. e0241955.
252. Prognostic significance of N-Terminal Pro-BNP in patients with COVID-19 pneumonia without previous history of heart failure / M. Selçuk, M. Keskin, T. Çınar[et al.]// Journal of Cardiovascular and Thoracic Research. – 2021. – Vol. 113 (2). – P. 141.
253. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu, L. Li, M. Xu [et al.]// Journal of clinical virology. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370.
254. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao, D. Jiang, X. S. Wen [et al.]// Respiratory research. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 1–7.
255. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock / A. S. McLean, S. J. Huang, S. Hyams[et al.] // Critical care medicine. – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 1019–1026.
256. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom / C. Guérin, R. K. Albert, J. Beitler[et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46. – P. 2385–2396.
257. Prone position pressure sores in the COVID-19 pandemic: The Madrid experience / G. Ibarra, A. Rivera, B. Fernandez-Ibarburu[et al.]// Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2021. – Vol. 74, № 9. – P. 2141–2148.
258. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing

- nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: a retrospective study / V. Scaravilli, G. Grasselli, L. Castagna [et al.] // J Crit Care. – 2015. – Vol. 30. – P. 1390–1394.
259. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome / C. Guérin, J. Reignier, J. C. Richard [et al.]// N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 2159–2168.
260. Pulmonary alveolar regeneration in adult COVID-19 patients / J. Chen, H. Wu, Y. Yu, N. Tang// Cell research. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 708–710.
261. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans / S. E. Fox, A. Akmatbekov, J. L. Harbert// Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 681–686.
262. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study / L. Carsana, A. Sonzogni, A. Nasr [et al.]// The Lancet infectious diseases. – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 1135–1140.
263. Pulmonary vascular endothelialitis thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.]// N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 120–128.
264. Pyrc, K. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1 / K. Pyrc, B. Berkhout, L. Van der Hoek// J. Virol. – 2007. – Vol. 81. – P. 3051–3057.
265. Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome / F. M. Beloncle, B. Pavlovsky, C. Desprez [et al.]// Ann Intensive Care. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 55.
266. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19 / R. T. Eastman, J. S. Roth, K. R. Brimacombe[et al.]// ACS central science. – 2020. – Vol. 6, № 5. – P. 672–683.
267. Resolvin T-series reduce neutrophil extracellular traps / N. Chiang, M. Sakuma, A. R. Rodriguez [et al.]// Blood, The Journal of the American Society of

Hematology. – 2022. – Vol. 139, № 8. – P. 1222–1233.

268. Role of inorganic nitrate and nitrite in driving nitric oxide-cGMP- mediated inhibition of platelet aggregation in vitro and in vivo / G. L. Apostoli, A. Solomon, M. J. Smallwood [et al.]// Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol. 12, № 11. – P. 1880–1889.
269. Root-Bernstein, R. Innate receptor activation patterns involving TLR and NLR synergisms in COVID-19, ALI/ARDS and sepsis cytokine storms: a review and model making novel predictions and therapeutic suggestions / R. Root-Bernstein// International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 2108.
270. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. Van Doremalen, D. Falzarano, V. J. Munster// Nat. Rev. Microbiol. – 2016. – Vol. 14. – P. 523–534.
271. SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: knowns and unknowns / N. Redondo, S. Zaldívar-López, J. J. Garrido, M. Montoya// Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 708264.
272. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang [et al.]// Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10235). – P. 1517–1520.
273. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.]// Cell. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280.
274. SARS-CoV-2 entry into human airway organoids is serine protease-mediated and facilitated by the multibasic cleavage site / A. Z. Mykytyn, T. I. Breugem, S. Riesebosch [et al.]// Elife. – 2021. – Vol. 10. – P. e64508.
275. Sawicki, S. G. A contemporary view of coronavirus transcription / S. G. Sawicki, D. L. Sawicki, S. G. Siddell // J. Virol. – 2007. – Vol. 81. – P. 20–29.
276. Schönrich, G. Neutrophil extracellular traps go viral / G. Schönrich, M. J. Raftery // Frontiers in immunology. – 2016. – Vol. 7. – P. 366.

277. Sebag, S. C. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / S. C. Sebag, J. A. Bastarache, L. B. Ware// Current pharmaceutical biotechnology. – 2011. – Vol. 12, № 9. – P. 1481–1496.
278. Sebbar, E. Cardiovascular markers and COVID-19 / E. Sebbar, M. Choukri// Materials Today: Proceedings. –2023. – Vol. 72. – P. 3356–3359.
279. Sepsis protocols to reduce mortality in resource-restricted settings: A systematic review / M.Taj, M. Brenner, Z. Sulaiman, V. Pandian// Intensive and Critical Care Nursing. – 2022. – Vol. 72. – P. 103255.
280. Serum nitrite and nitrate: A potential biomarker for post-covid-19 complications? / J. Wang, F. Mei, L. Bai [et al.]// Free Radical Biology and Medicine. – 2021. – Vol. 175. – P. 216–225.
281. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection / V. C. C. Cheng, S. K. Lau, P. C. Woo [et al.]// Clinical microbiology reviews. – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 660–694.
282. Sharma, A. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention / A. Sharma, I. Ahmad Farouk, S. K. Lal// Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 202.
283. Sharma, A. Zika virus: Transmission, detection, control, and prevention / A. Sharma, S. K. Lal// Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 110.
284. Shear stress and the endothelium / B. J. Ballermann, A. Dardik, E. Eng, A. Liu// Kidney Int Suppl. – 1998. – Vol. 67. – S100-8.
285. Shilin, D. S. Changes in Some Vascular Biomarkers in Patients with Severe COVID-19 with Various Degrees of Pulmonary Hypertension / D. S. Shilin, K. G. Shapovalov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – Vol. 173, № 4. – P. 433–436.
286. Shiraki, K. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections / K. Shiraki, T. Daikoku // Pharmacology & therapeutics. – 2020. – Vol. 209. – P. 107512.

287. Silva, P. M. Persistent lipid abnormalities in patients with hypertension and dyslipidemia treated with statins: results of the Portuguese hypertensive subpopulation of the Dyslipidemia International Study (DYSIS) / P. M. Silva, S. M. Cardoso, A. M. Ferreira // Clinical and Experimental Hypertension. – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 116–121.
288. Smith, E. C. Coronaviruses as DNA wannabes: A new model for the regulation of RNA virus replication fidelity / E. C. Smith, M. R. Denison// PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9 (12). – P. e1003760.
289. Soriano, V. New SARS-CoV-2 variants challenge vaccines protection / V. Soriano, J. V. Fernández-Montero// AIDS Rev. – 2021. – Vol. 23 (1). – P. 57–58.
290. Standard care versus awake prone position in adult non-intubated patients with acute hypoxic respiratory failure secondary to COVID-19 infection – a multicentre feasibility randomized controlled trial / D. Jayakumar, P. Ramachandran, E. Rabindrarajan [et al.]// J Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 36. – P. 918–924.
291. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant / L. Yurkovetskiy, X. Wang, K. E. Pascal [et al.]// Cell. – 2020. – Vol. 183, № 3. – P. 739-751. e8.
292. Supine, prone, right and left gravitational effects on human pulmonary circulation / B. Wieslander, J. G. Ramos, J. Ax M. Petersson, M. Ugander// J Cardiovasc MagnReson. – 2019. – Vol. 21 (1). – P. 69.
293. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani[et al.] // Intensive care medicine. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247.
294. Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV, 2013: Key role of index cases and hospital transmission / G. Chowell, S. Blumberg, L. Simonsen [et al.]// Epidemics. – 2014. – Vol. 9. – P. 40–51.
295. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: insights on management and outcome / K. Sawalha, M. Abozenah, A. J. Kadado [et al.]//

Cardiovascular Revascularization Medicine. – 2021. – Vol. 23. – P. 107–113.

296. Tan, W. M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular burden including congenital heart disease / W. M. Tan, J. Aboulhosn// International Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 310. – P. 170–172.
297. The antiviral drug arbidol inhibits Zika virus / S. L. Fink, L. Vojtech, J. Wagoner [et al.]// Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 8989.
298. The association between inflammation and pulse wave velocity in dyslipidemia: an evidence-based review / A. Aminuddin, M. R. M. L. M. Lazim, A. A. Hamid [et al.]// Mediators of inflammation. – 2020. – Vol. 2020. – P. 4732987.
299. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension / T. Thenappan, K. W. Prins, M. R. Pritzker [et al.]Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 276–284.
300. The effect of body position on pulmonary function: a systematic review / S. Katz, N. Arish, A. Rokach [et al.]// BMC Pulm Med. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 159.
301. The emerging role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-associated thrombosis / Z. Chen, H. Zhang, M. Qu [et al.]// Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2021. – Vol. 11. – P. 653228.
302. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19) / A. Arcanjo, J. Logullo, C. C. B. Menezes [et al.]// Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1–11.
303. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston Texas, and review of autopsy findings from other United States cities / L. M. Buja, D. A. Wolf, B. Zhao [et al.] // Cardiovasc Pathol. – 2020. – Vol. 48. – P. 107233.
304. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells / S. Matsuyama, M. Kawase, N. Nao [et al.]// Journal of virology. – 2020. – Vol. 95,

№ 1. – e01648-20.

305. The N501Y mutation in SARS-CoV-2 spike leads to morbidity in obese and aged mice and is neutralized by convalescent and post-vaccination human sera / R. Rathnasinghe, S. Jangra, A. Cupic [et al.]// MedRxiv [Preprint]. – 2021. – 2021.01.19.21249592.
306. The New York Times. Coronavirus Updates: The Illness Now Has a Name, COVID-19 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.nytimes.com/2020/02/11/world/asia/coronavirus-china.html>(date of the application: 17.05.2020).
307. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis / R. N. Rodseth, B. M. Biccard, Y. Le Manach[et al.]// Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 170–180.
308. The prone position in ARDS patients / M. Langer, D. Mascheroni, R. Marcolin, L. Gattinoni// A clinical study. Chest. – 1988. – Vol. 94 (01). – P. 103–107.
309. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: a systematic review and meta-analysis / K. Matsushita, N. Ding, M. Kou [et al.]// Global heart. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 64.
310. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.]// CurrVascPharmacol. – 2012. – Vol. 10 (1). – P. 4–18.
311. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies / W. Fang, J. Jiang, L. Su[et al.]// Free Radic Biol Med. – 2021. – Vol. 163. – P. 153–162.
312. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies / W. Fang, J. Jiang, L. Su[et al.]// Free radical biology and medicine. – 2021. – Vol.

163. – P. 153–162.
313. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress / Y. Ikeda, M. Handa, K. Kawano [et al.]// J Clin Invest. – 1991. – Vol. 87 (4). – P. 1234–1240.
314. The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness / C. M. Coopersmith, M. Antonelli, S. R. Bauer [et al.]// Crit Care Med. – 2021. – Vol. 49. – P. 598–622.
315. The Utility of Peripheral Blood Leucocyte Ratios as Biomarkers in Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Zhang, J. Zeng, L. Zhang [et al.]// Frontiers in pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 908362.
316. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 / E. C. Goligher, C. A. Bradbury, B. J. McVerry [et al.]// N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385 (9). – P. 777–789.
317. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys / T. K. Warren, R. Jordan, M. K. Lo [et al.]// Nature. – 2016. – Vol. 531, № 7594. – P. 381–385.
318. Third wave of COVID-19 in Madrid, Spain / V. Soriano, C. de Mendoza, F. Gómez-Gallego [et al.]// International Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 107. – P. 212–214.
319. Three wave changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic / R. M. El-Shabasy, M. A. Nayel, M. M. Taher [et al.]// International Journal of Biological Macromolecules. – 2022. – 204. – P. 161–168.
320. Thrombosis in COVID- 19 / T. C. Hanff, A. M. Mohareb, J. Giri [et al.]// American journal of hematology. – 2020. – Vol. 95, № 12. – P. 1578–1589.
321. Tobin, M. J. P-SILI is not justification for intubation of COVID-19 patients / M. J. Tobin, F. Laghi, A. Jubran// Ann Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 105.

322. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients / Y. Xiong, Y. Liu, L. Cao [et al.]// Emerging microbes & infections. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 761–770.
323. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma / C. Shen, Z. Wang, F. Zhao [et al.]// Jama. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1582–1589.
324. Treatment of ARDS with prone positioning / E. L. Scholten, J. R. Beitler, G. K. Prisk [et al.] // Chest. – 2017. – Vol. 151. – P. 215–224.
325. Trial under fire: one New York City anaesthesiology residency programme's redesign for the COVID-19 surge / R. Jotwani, C. A. Cheung, M. M. Hoyler [et al.]// British Journal of Anaesthesia. – 2020. – Vol. 125, № 4. – P. e386–e388.
326. Tufan, Z. K. COVID-19 and Sepsis / Z. K. Tufan, B. Kayaaslan, M. Mer // Turkish journal of medical sciences. – 2021. – Vol. 51, № 7. – P. 3301–3311.
327. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study / N. Lian, H. Xie, S. Lin [et al.]// Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 917–921.
328. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals. // Molecular aspects. – 2004. – Vol. 6 (3). – P. 261–268.
329. Varatharajah, N. Microthrombotic Complications of COVID-19 Are Likely Due to Embolism of Circulating Endothelial Derived Ultralarge von Willebrand Factor (eULVWF) Decorated-Platelet Strings / N. Varatharajah, S. Rajah // Fed Pract. – 2020. – Vol. 37 (6). – P. 258–259.
330. Vargas-Vargas, M. Ferritin levels and COVID-19 / M. Vargas-Vargas, C. Cortés-Rojo // RevistaPanamericana de SaludPública. – 2020. – Vol. 44. – P. e72.
331. Vasculopathy and Increased Vascular Congestion in Fatal COVID-19 and ARDS / J. A. Villalba, C. F. Hilburn, M. A. Garlin [et al.]// American

Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2022. – Vol. 206 (7). – P. 857–873.

332. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis / L. Munshi, A. Walkey, E. Goligher// Lancet Respir Med. – 2019. – Vol. 7 (2). – Vol. 163–172.
333. Wang, L. Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014 / L. Wang, B. Byrum, Y. Zhang // Emerg. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 20. – P. 1227–1230.
334. Weiss, S. R. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus / S. R. Weiss, S. Navas-Martin // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2005. – Vol. 69. – P. 635–664.
335. Welte, T. SARS-CoV-2-triggered Immune Reaction: For COVID-19, Nothing Is as Old as Yesterday's Knowledge / T. Welte. – DOI 10.1164/rccm.202011-4194ED // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 203, № 2. – P. 156–156.
336. Where There's Smoke, There's Fire: A Case Report of Turbulent Blood Flow in Lower Extremity Point-of-care Ultrasound in COVID-19 / M. Nelson, D. Shi, M. Gordon// Clin Pract Cases Emerg Med. – 2021. – Vol. 5 (1). – P. 30–34.
337. White blood cell count and eosinopenia as valuable tools for the diagnosis of bacterial infections in the ED / C. E. Lavoignet, P. Le Borgne, S. Chabrier[et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 38, № 8. – P. 1523–1532.
338. Wilkinson, I. Cholesterol, lipids and arterial stiffness / I. Wilkinson, J. R. Cockcroft// Adv Cardiol. – 2007. – Vol. 44. – P. 261–277.
339. Wong, L. Y. R. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses—are we our own worst enemy? / L. Y. R. Wong, S. Perlman // Nature Reviews Immunology. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 47–56.
340. Wong,S. S. Y. The management of coronavirus infections with particular

- reference to SARS / S. S. Y. Wong, K. Y. Yuen. // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2008. – Vol. 62, № 3. – P. 437–441.
341. World Health Organization. International Health Regulations Emergency Committee on Novel Coronavirus in China [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/01/30/default-calendar/international-health-regulations-emergency-committee-on-novel-coronavirus-in-china>
342. World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19—11 March 2020 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
343. Yan, M. Y. Sepsis prediction, early detection, and identification using clinical text for machine learning: a systematic review / M. Y. Yan, L. T. Gustad, Ø. Nytrø // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 559–575.
344. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao// J Infect. – 2020. – Vol. 80 (6). – P. 607–613.
345. Zhang, T. Pangolin Homology Associated with 2019-nCoV. bioRxiv 2020 / T. Zhang, Q. Wu, Z. Zhang [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.950253v1>
346. Zhang, X. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS / X. Zhang, S. Li, S. NiuPostgrad Med J. – 2020. – Vol. 96 (1137). – P. 403–407.
347. Zhu, Y. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond / Y. Zhu, X. Chen, X. Liu// Frontiers in immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 838011.