

© CC 0 Д. С. Шилин, А. В. Рослов, К. Г. Шаповалов, 2023
УДК 578.834.1-06 : 612.181 : 57
DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-3-18-23

ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СОСУДИСТЫХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19 НА ФОНЕ ПРОН-ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Д. С. Шилин^{1, 2*}, А. В. Рослов², К. Г. Шаповалов^{1, 2}

¹ Государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 1», г. Чита, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

Поступила в редакцию 12.01.2023 г.; принята к печати 16.11.2023 г.

ВВЕДЕНИЕ. Вирус Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-Cov2) способен препятствовать взаимодействию ангиотензинпревращающего фермента с его рецептором. Пронирование может влиять не только на состояние газообмена при Coronavirus disease 2019 (COVID-19), но и на кровообращение, а также обмен вазоактивных веществ. Нарушения гемодинамики имеют существенное значение в патогенезе тяжелого течения COVID-19.

ЦЕЛЬ. Оценить у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, уровень сосудистых биомаркеров при пронировании на фоне различной респираторной поддержки.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. В исследование включены 3 группы пациентов в зависимости от респираторной поддержки. 1 группу составили 16 пациентов, которым проводилась респираторная поддержка кислородом потоком 5–7 литров в минуту. 2 группу – 15 человек, которым проводилась неинвазивная вентиляция легких. 3 группе численностью 16 человек проводилась инвазивная вентиляция легких. Выполнялись исследования в крови эндотелина-1, В-натрийуретического гормона с использованием набора для иммуноферментного анализа. Количество нитрита (NO₂) и нитратов (NO₃) определяли методом, основанным на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы. Реакция регистрировала колориметрическую концентрацию нитрита по азо-красителю, образующемуся в реакции Грисса.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с респираторной поддержкой кислородом при пронировании выявлено снижение в крови уровня мозгового натрийуретического пептида. При маневре прон-позиции у пациентов на ИВЛ возрастала концентрация нитритов. При межгрупповом сравнении у пациентов 3 группы относительно 1 и 2 групп на фоне пронирования изменялись показатели NO₂ и NO₃.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Увеличение инвазивности респираторной поддержки у больных с COVID-19 при выполнении прон-позиционирования ассоциировано с изменением в крови уровня нитритов и нитратов.

Ключевые слова: COVID-19, нитраты, гемодинамика, респираторная поддержка, прон-позиция, тяжелые формы пневмонии

Для цитирования: Шилин Д. С., Рослов А. В., Шаповалов К. Г. Изменения некоторых сосудистых биомаркеров у пациентов с тяжелой формой COVID-19 на фоне прон-позиционирования на различных видах респираторной поддержки. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2023;182(3):18–23. DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-3-18-23.

* **Автор для связи:** Дмитрий Сергеевич Шилин, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. E-mail: untara100@gmail.com.

CHANGES IN SOME VASCULAR BIOMARKERS IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 DURING PRONE POSITIONING ON VARIOUS TYPES OF RESPIRATORY SUPPORT

Dmitriy S. Shilin^{1, 2*}, Aleksey V. Roslov², Konstantin G. Shapovalov^{1, 2}

¹ City Clinical Hospital № 1, Chita, Russia

² Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Received 12.01.2023; accepted 16.11.2023

INTRODUCTION. The severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-Cov2) virus is able to interfere with the interaction of angiotensin-converting enzyme with its receptor. Pronation can affect not only the state of gas exchange during Coronavirus disease 2019 (COVID-19), but also blood circulation, as well as the exchange of vasoactive substances. Hemocirculation disorders are essential in the pathogenesis of severe COVID-19.

The OBJECTIVE was to assess the level of vascular biomarkers in patients with pneumonia caused by SARS-CoV-2 during proning against the background of various respiratory support

METHODS AND MATERIALS. The study included 3 groups of patients depending on respiratory support. The first group consisted of 16 patients who received respiratory support with oxygen at a flow of 5–7 liters per minute. The second group included 15 patients who underwent non-invasive lung ventilation. The third group of 16 patients underwent invasive lung ventilation. Blood tests of endothelin-1, B-natriuretic hormone were performed using an enzyme immunoassay kit. The amount of nitrite (NO₂) and nitrates (NO₃) was determined by the method based on the enzymatic conversion of nitrate to nitrite with the participation of the enzyme nitrate reductase. The reaction recorded the colorimetric concentration of nitrite using the azo dye formed in the Griess reaction.

RESULTS. In patients with respiratory oxygen support during pronation, a decrease in the blood level of brain natriuretic peptide was detected. During the prone position maneuver in patients on mechanical ventilation, the concentration of nitrites increased. In an intergroup comparison, in patients of group 3 relative to groups 1 and 2, NO₂ and NO₃ indicators changed against the background of proning.

CONCLUSION. The increased invasiveness of respiratory support in patients with COVID-19 when performing prone positioning is associated with changes in blood levels of nitrites and nitrates.

Keywords: COVID-19, nitrites, hemodynamics, respiratory support, prone position, severe pneumonia

For citation: Shilin D. S., Roslov A. V., Shapovalov K. G. Changes in some vascular biomarkers in patients with severe COVID-19 during prone positioning on various types of respiratory support. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2023; 182(3):18–23. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-3-18-23.

* **Corresponding author:** Dmitriy S. Shilin, Chita State Medical Academy, 39A, Gorky str., Chita, Russia. E-mail: untara100@gmail.com.

Введение. Заболевание COVID-19 (COro-naVirus Disease 2019) часто осложняется тяжелой пневмонией. Развитие полисегментарной пневмонии с вовлечением большого объема микроциркуляторного русла провоцирует повреждение эндотелия [1]. Поражение сосудистой стенки приводит к активации секреторной функции эндотелия, который, в свою очередь, имеет запас вазоактивных веществ, отвечающих за регуляцию состояния сердечно-сосудистой системы [2].

Тяжесть состояния пациента при COVID-19 в большей степени зависит от прогрессирования дыхательной недостаточности. Как правило, уровень респираторной поддержки соответствует степени тяжести пациентов с COVID-19 [3], сопровождается нестабильностью гемодинамики и повышенной потребностью в вазопрессорной поддержке, ассоциирован с частотой неблагоприятных исходов.

Поддержание адекватного уровня показателей респираторного статуса требует применения проп-позиционирования пациентов [4]. Если при неинвазивных формах кислородной поддержки у пациентов не происходит видимых изменений, то на механической вентиляции может наблюдаться срыв адаптационных механизмов.

Эскалация респираторной поддержки, безусловно, соответствовала тяжести патологических изменений в легких [5]. Для COVID-19 характерно тотальное вовлечение в воспалительный процесс альвеолокапиллярной мембраны, в том числе сосудистого эндотелия с тромбозами *in situ*, дисфункцией эндотелия и вентиляционно-перфузионным разобщением. По всей видимости, изменение состояния эндотелия сосудов малого круга, повышение в нем давления приводило к изменениям [6], в том числе компенсаторно-приспособительного характера, активации нейрогуморальной регуляции состояния гемодинамики. Сам по себе рекрутмент-маневр в этих условиях также сопровождался ор-

тостатическими и вентиляционными влияниями на состояние малого круга, его кровенаполнение и, вероятно, изменением секреции биомаркеров.

В результате пропирования у пациента происходит множество явлений: перераспределение свободной жидкости из дорсальных отделов в вентральные, рекрутмент закрытых ранее альвеолярных единиц [7], что может сопровождаться высвобождением биоактивных веществ.

Возможно, адаптационные механизмы состояния гемодинамики при проп-позиционировании связаны с высвобождением вазоактивных веществ, регулирующих сосудистый тонус. В настоящее время широко изучаются при различной патологии некоторые сывороточные биомаркеры, такие как: нитриты и нитраты, эндотелин-1, мозговой натрийуретический пептид (BNP) [8]. Вероятно, патогенетические механизмы регуляции состояния кровообращения связаны с частотой возникновения критических состояний при тяжелых формах пневмонии, вызванной COVID-19.

Цель исследования – оценить у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related COroNaVirus 2), уровень сосудистых биомаркеров при пропировании на фоне различной респираторной поддержки.

Методы и материалы. Проспективное нерандомизированное исследование выполнялось у 48 пациентов обоего пола с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19 в возрасте от 35 до 80 лет, находящихся в реанимационных отделениях и требующих респираторной поддержки (табл. 1). Работа проводилась в соответствии с решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол № 102 от 15.05.2020 г.) и утвержденными локальными протоколами лечения.

Критерии включения в исследование: наличие пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, с КТ-картиной не менее 25 % поражения легких, при котором требовалась респираторная поддержка. Пациентам поддерживался уровень SpO₂ не менее 92–93 %. Все больные при исследовании находились в ОРИТ

Таблица 1

Характеристика пациентов

Table 1

Characteristics of patients

Параметр группы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Статистическая значимость df=2
Возраст, лет	61,0 [51,5; 62,7]	64,5 [60,0; 73,2]	68,0 [63,0; 72,0]	H=2,21 p=0,33
Индекс массы тела кг/м ²	33,4 [27,8; 39,63]	30,625 [28,5; 34,0]	30,7 [26,1; 34,6]	H=2,21, p=0,33
Хроническая обструктивная болезнь легких	25,0 % (4/16)	20,0 % (3/15)	18,8 % (3/16)	$\chi^2=0,21$, p=0,90
Гипертоническая болезнь	81,3 % (13/16)	86,7 % (13/15)	100,0 % (16 /16)	$\chi^2=3,12$, p=0,21
Ишемическая болезнь сердца	62,5 % (10/16)	60,0 % (9/15)	87,5 % (14/16)	$\chi^2=3,49$, p=0,18
Хроническая сердечная недостаточность	56,3 % (9/16)	60,0 % (9/15)	81,3 % (13/16)	$\chi^2=2,58$, p=0,18
Сахарный диабет	25,0 % (4/16)	40,0 % (6/15)	31,3 % (5/16)	$\chi^2=0,81$, p=0,67
Хроническая почечная недостаточность	6,3 % (1/16)	6,7 % (1/15)	0,0 % (0/16)	$\chi^2=1,1$, p=0,59
Летальность	31,3 % (5/16)	53,3 % (8/15)	100,0 % (16/16)	$\chi^2=16,6$, p<0,001

Примечание: качественные данные представлены в таблице в виде: процент заболеваемости (количество выявленных случаев/общее количество пациентов в группе).

(Отделение Реанимации и Интенсивной Терапии). Показания для перевода в ОРИТ определяли на основании положений Временных методических рекомендаций (ВМР) Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Критерии неключения в исследование: наличие онкологических заболеваний, тяжелого иммунодефицита, нестабильной гемодинамики, инфузии вазопрессоров, гиповолемии, системных заболеваний сосудистой стенки, острых сердечно-сосудистых заболеваний и состояний (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, отек легких).

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня респираторной поддержки. 1 группу составили 16 пациентов, респираторная поддержка которым осуществлялась инсифляцией увлажненного кислорода через лицевую маску потоком 5–7 литров в минуту. Начало респираторной поддержки и оценка качества проводимого лечения определялись согласно ВМР. Медианные показатели нахождения на респираторной поддержке у данной группы составили 3 [2; 6] дня. Медианное время забора крови от начала болезни составило 16 [11,5; 18] суток.

2 группу составили 15 человек, 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 составили 2 [2; 4,5] дня. Инициация НИВЛ, подбор параметров респираторной поддержки, оценка качества проводимого лечения осуществлялись согласно ВМР, медианное время составило 11 [8; 11,5] дней от начала заболевания. Медианное время забора крови от начала болезни составило 13 [9,5; 17] суток.

3 группе больных численностью 16 пациентов 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] дня. 3 из исследуемой группы выполнялась трахеостомия на 3-и сутки с момента интубации. Остальным пациентам проводилась вентиляция через эндотрахеальную трубку. Решение об интубации трахеи принималось согласно показаниям, указанным в ВМР. Параметры ИВЛ и оценка критериев эффективности лечения выполнялись согласно ВМР. Медианное время интубации составило 14,5 [12,75; 19,5] дней от начала заболевания.

Медианное время забора крови от начала болезни в данной группе составило 19 [13; 23] суток.

Дизайн исследования предполагал забор венозной крови у пациентов в 2 положениях. На первом этапе производился забор крови в положении на спине. После этого пациенту предлагалось произвести маневр прон-позиции самостоятельно для пациентов на кислородотерапии и с частичной помощью для пациентов группы НИВЛ. Время выполнения маневра позиционирования составляло от 1 до 5 мин, часто зависело от исходной степени дыхательной недостаточности и наличия избыточной массы тела.

Пациентам, находящимся на принудительной вентиляции легких, перевод в прон-позицию осуществлялся с помощью медицинского персонала количеством от 3 до 6 человек. Для правильного позиционирования на кровати использовались поролоновые валики различного размера, которые укладывались под грудь, голову и таз.

Сразу после прон-позиционирования пациента в кровати осуществлялся второй забор венозной крови. Далее проводилось центрифугирование и экстракция плазмы крови. Отобранный биоматериал хранился в эппендорфах 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. Далее нами выполнялись исследования в сыворотке крови эндотелина-1, BNP набором для иммуноферментного анализа «Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit» (Elisa Cloud-Clone). Количество нитрита (NO₂) и нитратов (NO₃) определяли методом, основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы. Реакция регистрировала колориметрическую концентрацию нитрита по азо-красителю, образующемуся в реакции Грисса, набором «Total NO/Nitrite/Nitrate Assay» (Группа компаний «ВСМ биохимия»).

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 и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе».

Учитывая численность группы менее 47 человек, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Далее вычисляли медиану, 25 и 75 квартиль исследуемых параметров. Оценка качественных

Таблица 2

Изменения некоторых сосудистых биомаркеров при пронировании пациентов, находящихся на различной респираторной поддержке (M[25;75])

Table 2

Changes in some vascular biomarkers when proning patients on various respiratory support (M [25; 75])

Исследуемые параметры		Исследуемые группы			Сравнение исследованных групп
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	
Эндотелин-1, пг/мл	на спине	150,2 [111,4; 193,1]	181,7 [134,2; 200,45]	193,8 [172,5; 235,3]	H=0,42, p=0,81
	на животе	146,6 [107,1; 182,9]	181,7 [140,55; 209,1]	192,5 [173,4; 220,9]	H=1,27, p=0,53
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]	210,72 [163,65; 321,6]	H=0,8, p=0,7
	на животе	145,4 [114,5; 255,3]	177,1 [158,2; 279,6]	205,1 [156,4; 254,1]	H=4,33, p=0,1
Статистическая значимость		Z=-2,1, p=0,04	Z=-1,0, p=0,33	Z=-0,4, p=0,65	
NO ₂ , мкмоль/л	на спине	20,6 [79,7; 24,1]	24,1 [22,2; 28,4]	35,1 [34,5; 41,5]	H=15,5, p=0,001
	на животе	20,1 [15,7; 28,0]	22,3 [19,03; 26,8]	44,7 [28,8; 70,0]	H=6,8, p=0,03
Статистическая значимость		Z=-0,17, p=0,86	Z=-0,78, p=0,43	Z=-3,41, p=0,001	
NO ₃ , мкмоль/л	на спине	25,5 [22,7; 27,5]	24,8 [24,4; 30,5]	37,5 [36,8; 44,1]	H=13,3, p=0,01
	на животе	22,8 [17,0; 31,3]	24,8 [21,11; 29,1]	32,3 [25,75; 49,3]	H=6,0, p=0,05
Статистическая значимость		Z=-0,17, p=0,86	Z=-0,35, p=0,73	Z=-0,91, p=0,36	

Таблица 3

Межгрупповое сравнение концентрации сосудистых биомаркеров на фоне различной респираторной поддержки до и после прон-позиции (M [25; 75])

Table 3

The intergroup comparison of the concentration of vascular biomarkers against the background of different respiratory support before and after prone position (M [25; 75])

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
NO ₃ на спине	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 ₂ на спине	20,6 [19,7; 24,1]	24,1 [22,2; 28,4]	35,1 [34,5; 41,5]	p1=0,15, p2<0,001, p3=0,02
NO ₂ на животе	20,1 [15,7; 27,9]	22,33 [19,03; 26,83]	44,7 [28,79; 70,0]	p1=0,15, p2<0,001, p3=0,02

Примечание: p1 – достоверность различий между 1 и 2 группой; p2 – достоверность различий между 1 и 3 группой; p3 – достоверность различий между 2 и 3 группой.

признаков рассчитывалась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса по алгоритму [9].

Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счет сравнения 3 независимых выборок с помощью критерия Краскела – Уоллиса. При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Во всех случаях значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Различия между медианами величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов, которым проводилась кислородотерапия через лицевую маску, после пронирования было выявлено снижение уровня BNP в крови в 1,1 [0,5; 2,0] раза (табл. 2).

У пациентов 3 группы при выполнении маневра прон-позиции выявляли статистически значимые изменения уровня NO₂, его концентрация повышалась в 1,3 [0,7; 2,0] раза (табл. 2). Других изменений показателей при выполнении маневра прон-позиции не отмечалось.

При межгрупповом сравнении энзимных показателей при различных видах респираторной

поддержки пациентов выявлялись статистически значимые изменения. В положении на животе в уровнях NO₂ (H=6,8 при $p=0,001$). В положении на спине: NO₃ (H=13,3 при $p=0,01$), NO₂ (H=15,5 при $p=0,001$) (табл. 2).

При сравнении показателей 1 и 2 групп пациентов не было выявлено статистически значимых изменений. Уровень нитритов в положении на спине у пациентов, которым проводилась ИВЛ, был выше в 1,5 [1,0; 1,9] раза, чем у пациентов 1 группы (табл. 3). 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 (табл. 3), чем у пациентов группы ИВЛ.

При сравнении биомаркеров на фоне неинвазивной и инвазивной искусственной вентиляции легких статистически значимые изменения выявлялись при оценке содержания нитритов и нитратов. 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 их уровня 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 относительно пациентов 2 группы (табл. 3).

Обсуждение. Разница уровня сосудистых биомаркеров в системном кровотоке в положении на спине и на животе при НИВЛ и ИВЛ были сопоставимы, тогда как на кислородной поддержке их медианные значения изменялись. Вероятно, при выполнении прон-позиции маневр альвеолярного рекрутмента способствовал открытию большего количества альвеолярных единиц и перераспределению внутрилегочного кровотока, что впоследствии изменяло секрецию вазоактивных молекул. При этом мозговой BNP обладает важным центральным и периферическим симпатингибирующим эффектом, снижает порог активации вагусных афферентов, тем самым подавляя рефлекторную тахикардию и вазоконстрикцию, сопровождающие снижение преднагрузки [10, 11].

Оксид азота (NO) является свободным радикалом, играющим важную патофизиологическую роль в функционировании сердечно-сосудистой и иммунной систем [10, 12]. 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 [12].

В нашем исследовании отмечается тенденция к усилению продукции NO₂ и NO₃ 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 [13]. При сравнении показателей до и после прон-позиции 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 гемокрукуляции в сосудах различного калибра [14, 15].

Определение концентрации нитратов и нитритов в крови больных с тяжелым течением COVID-19 показало, что продукция NO была значительно выше, чем у здоровых лиц [16, 17]. В настоящее время проведено относительно небольшое количество исследований о значении роли нитритов и нитратов в патогенезе COVID-19. Так, в недавно опубликованном исследовании содержание нитритов и нитратов у реконвалесцентов COVID-19 было значительно ниже, чем у здоровых лиц [18]. Активация

индуцибельной NO-синтазы, наряду с дисфункцией эндотелия, может являться существенным патогенетическим звеном развития септического шока и полиорганной недостаточности, поэтому нарастание концентрации нитритов и нитратов при прогрессировании дыхательной недостаточности и необходимости более существенной респираторной поддержки выглядит закономерным.

Выводы. 1. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19, которым проводилась респираторная поддержка инсфуляцией увлажненного кислорода, при выполнении прон-позиции в крови снижается содержание натрийуретического пептида в 1,1 раза.

2. У пациентов, которым осуществлялась инвазивная ИВЛ, при прониравании в крови происходит увеличение содержания нитратов в 1,3 раза.

3. Эскалация респираторной поддержки при COVID-19 сопровождается изменениями концентрации в крови нитритов и нитратов как до, так и после прониравания.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия МЗРФ (протокол № 102 от 15.05.2020 г.).

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малинникова Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
2. Gutiérrez E., Flammer A. J., Lerman L. O., Elizaga J., Lerman A., Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease // Eur Heart J. 2013. Vol. 34, № 41. P. 3175–81. DOI: 10.1093/eurheartj/eh351.
3. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment // Postgrad Med J. 2021. Vol. 97, № 1147. P. 312–320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
4. Elharrar X., Trigui Y., Dols A. M., Touchon F., Martinez S. et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure // JAMA. 2020. Vol. 323, № 22. P. 2336–2338. DOI: 10.1001/jama.2020.8255.
5. Цыганков К. А., Грачев И. Н., Шаталов В. И., Щеголев А. В., Аверьянов Д. А. и др. Влияние неинвазивных методик респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18, № 1. С. 47–56. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-47-56.

6. Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алехин М. Н. и др. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 12. С. 4136. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4136.
7. Protti A., Chiumello D., Cressoni M., Carlesso E., Mietto C. et al. Relationship between gas exchange response to prone position and lung recruitability during acute respiratory failure // Intensive Care Med. 2009. Vol. 35, № 6. P. 1011–7. DOI: 10.1007/s00134-009-1411-x.
8. Humbert M., Sitbon O., Yaïci A., Montani D., O'Callaghan D. S. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2010. Vol. 36, № 3. P. 549–55. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
9. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 140–150. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
10. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects // Eur J Heart Failure. 2004. Vol. 6, № 3. P. 261–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
11. Шилин Д. С., Шаповалов К. Г. Гемодинамика при переводе в prone-позицию пациентов с COVID-19 // Общая реаниматология. 2021. Т. 17, № 3. С. 32–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-32-41.
12. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, № 8. P. 1820. DOI: 10.3390/ijms20081820.
13. Fang W., Jiang J., Su L., Shu T., Liu H. et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies // Free Radic Biol Med. 2021. Vol. 163. P. 153–162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008.
14. Alamdari D. H., Moghaddam A. B., Amini S., Keramati M. R., Zarmehri A. M. et al. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial // European Journal of Pharmacology. 2020. Vol. 885. P. 173494. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173494.
15. Wang J., Mei F., Bai L., Zhou S., Liu D. et al. Serum nitrite and nitrate: A potential biomarker for post-covid-19 complications? // Free Radical Biology and Medicine. 2021. Vol. 175. P. 216–225.
16. Kleinbongard P., Dejam A., Lauer T., Rassaf T., Schindler A. et al. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals // Free Radic Biol Med. 2003. Vol. 35, № 7. P. 790–6. DOI: 10.1016/S0891-5849(03)00406-4.
17. Ozdemir B., Yazici A. Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths? // Med Hypotheses. 2020. Vol. 144. P. 109970. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109970.
18. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction // Cells. 2020. Vol. 9, № 7. P. 1652. DOI: 10.3390/cells90716523.
4. Elharrar X., Trigui Y., Dols A. M., Touchon F., Martinez S. et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxic acute respiratory failure // JAMA. 2020;323(22):2336–2338. DOI: 10.1001/jama.2020.8255.
5. Tsygankov K. A., Grachev I. N., Shatalov V. I., Shchegolev A. V., Averyanov D. A. et al. The impact of non-invasive respiratory support techniques on the lethal outcome frequency in adult with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection // Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2021;18(1):47–056. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-47-56.
6. Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Rybka M. M., Mamalyga M. L., Alekhin M. N. et al. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19 // Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):4136. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4136.
7. Protti A., Chiumello D., Cressoni M., Carlesso E., Mietto C. et al. Relationship between gas exchange response to prone position and lung recruitability during acute respiratory failure // Intensive Care Med. 2009;35(6):1011–7. DOI: 10.1007/s00134-009-1411-x.
8. Humbert M., Sitbon O., Yaïci A., Montani D., O'Callaghan D. S. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2010;36(3):549–55. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
9. Mudrov V. A. Algorithms for statistical analysis of quantitative signs in biomedical research using the SPSS software package // Transbaikal Medical Bulletin. 2020;(1):140–150. (In Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
10. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects // Eur J Heart Failure. 2004;6(3):261–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
11. Shilin D. S., Shapovalov K. G. Hemodynamic parameters after prone positioning of COVID-19 patients // General Reanimatology. 2021;17(3):32–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-32-41.
12. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine // Int J Mol Sci. 2019;20(8):1820. DOI: 10.3390/ijms20081820.
13. Fang W., Jiang J., Su L., Shu T., Liu H. et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies // Free Radic Biol Med. 2021;163:153–162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008.
14. Alamdari D. H., Moghaddam A. B., Amini S., Keramati M. R., Zarmehri A. M. et al. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial // European Journal of Pharmacology. 2020;885:173494. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173494.
15. Wang J., Mei F., Bai L., Zhou S., Liu D. et al. Serum nitrite and nitrate: A potential biomarker for post-covid-19 complications? // Free Radical Biology and Medicine. 2021;175:216–225.
16. Kleinbongard P., Dejam A., Lauer T., Rassaf T., Schindler A. et al. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals // Free Radic Biol Med. 2003;35(7):790–6. DOI: 10.1016/S0891-5849(03)00406-4.
17. Ozdemir B., Yazici A. Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths? // Med Hypotheses. 2020;144:109970. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109970.
18. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction // Cells. 2020;9(7):1652. DOI: 10.3390/cells90716523.

REFERENCES

1. Malinnikova E. Y. New coronavirus infection. Today's view of the pandemic of the XXI century // Infectious diseases: news, opinions, training. 2020;9(2):18–32. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
2. Gutiérrez E., Flammer A. J., Lerman L. O., Elízaga J., Lerman A., Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. 2013;34(41):3175–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351.
3. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment // Postgrad Med J. 2021;97(1147):312–320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.

Информация об авторах:

Шилин Дмитрий Сергеевич, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия), врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1, (г. Чита, Россия), ORCID: 0000-0003-4665-1960; **Рослов Алексей Валентинович**, студент IV курса, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия), ORCID:0000-0001-9084-0799; **Шаповалов Константин Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия), врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1 (г. Чита, Россия), ORCID: 0000-0002-3485-5176.

Information about authors:

Shilin Dmitry S., Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy (Chita, Russia), Anesthesiologist-Intensivist, City Clinical Hospital № 1, (Chita, Russia), ORCID: 0000-0003-4665-1960; **Roslov Aleksey V.**, IV year student, Chita State Medical Academy (Chita, Russia), ORCID:0000-0001-9084-0799; **Shapovalov Konstantin G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy (Chita, Russia), Anesthesiologist-Intensivist, City Clinical Hospital № 1 (Chita, Russia), ORCID: 0000-0002-3485-5176.