

1 печать
01.01.2023
ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СОСУДИСТЫХ БИОМАРКЕРОВ У
ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19 НА ФОНЕ ПРОН-
ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ

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

¹ ГУЗ Городская клиническая больница № 1, Чита, Россия

² ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава
России, Чита, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ. Вирус Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-Cov2) способен препятствовать взаимодействию ангиотензинпревращающего фермента с его рецептором. Пронирование, возможно, влияет 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 ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-Cov-2, уровень сосудистых биомаркеров при пронировании на фоне различной респираторной поддержки

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании включены 3 группы пациентов в зависимости от респираторной поддержки. В первую группу вошли 16 пациентов, которым проводилась респираторная поддержка кислородом потоком 5-7 литров в минуту. Вторую группу составили 15 человек, которым проводилась неинвазивная вентиляция легких. Третьей 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, основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы. Реакция регистрировала колориметрическую концентрацию нитрита по азо-красителю, образующемуся в реакции Грисса.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При пронировании у пациентов 3 группы показатель нитритов возрастал в 1,3 раза после маневра прон-позиции. При межгрупповом сравнении

показателей у пациентов 3 группы относительно 1 и 2 групп изменялись показатели, NO₂, NO₃.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с изменением уровня в крови нитрита и нитратов при выполнении prone-позиционирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; NO₂; гемодинамика; респираторная поддержка; prone-позиция; тяжелые формы пневмонии.



Для корреспонденции: Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия; e-mail: shkg26@mail.ru

Changes in the levels of some vascular biomarkers in patients with severe COVID-19 following prone positioning: prospective non-randomized study

D.S. Shilin^{1,2}, A.V. Roslov², K.G. Shapovalov^{1,2}

1 City Clinical Hospital No. 1, Chita, Russian Federation

2 Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

INTRODUCTION: SARS-Cov-2 has been shown to interfere with the angiotensin converting enzyme (ACE) binding to its receptors. Prone positioning and escalation of respiratory support might affect gas exchange in COVID-19 patients as well as blood circulation and the metabolism of vasoactive substances. Blood flow disturbances play an important role in the pathogenesis of severe COVID-19.

OBJECTIVES: The goal of the study was to evaluate the levels of vascular biomarkers in patients with COVID-19 associated pneumonia on various respiratory support following prone positioning.

MATERIALS AND METHODS: Three groups of patients were enrolled in the study depending on the method of respiratory support. Group 1 included 16 patients receiving oxygen

therapy with the flow rate of 5-7 L/min. Group 2 included 15 patients undergoing noninvasive ventilatory support. Group 3 patients included 16 patients on invasive mechanical ventilation. The levels of endothelin 1, brain natriuretic peptide (BNP) were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Blood nitrite (NO₂) and nitrate (NO₃) levels were determined using an enzymatic nitrite/nitrate colorimetric assay that is based on the measurement of nitrite concentrations through formation of an azo dye in the Griess reaction.

RESULTS: Following the prone positioning maneuver in Group 3 patients, there was a 1.3-fold increase in blood nitrite levels. Intergroup comparison of the parameters showed significant changes in NO₂, and NO₃ levels in Group 3 patients compared to Group 1 and Group 2.

CONCLUSION: The severe course of COVID-19 is associated with changes in blood levels of nitrite and nitrate during prone positioning.

KEYWORDS: COVID-19; NO₂; BNP; respiratory support; prone positioning; *pneumonia*, *enzyme*.

For correspondence: Konstantin G. Shapovalov, doctor of medical sciences, professor, head of the department of anesthesiology and resuscitation, Chita State Medical Academy, Chita, Russia; e-mail: shkg26@mail.ru

Введение

Заболевание COVID-19 (COroNaVIrus 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]. Эскалация

респираторной поддержки сопровождается увеличением частоты нестабильности гемодинамики и потребности в вазопрессорной поддержке.

Попытка улучшения показателей респираторной статуса требует применения прон-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 приводили к изменениям [6], в том числе компенсаторно-приспособительного характера, нейрогуморальной регуляции состояния гемодинамики. Сам по себе рекрутмент-маневр в этих условиях также сопровождался ортостатическими и вентиляционными влияниями на состояние малого круга, его кровенаполнение и, соответственно, изменением секреции биомаркеров.

В результате прониравания 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 при прон-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 прониравании на фоне различной респираторной поддержки.

Методика исследования

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 и утвержденными локальными протоколами лечения.

Критерии включения в исследование: наличие пневмонии, вызванной SARS-Cov-2, с КТ (Компьютерная Томография)-картиной не менее 25% поражения легких, при котором требовалась респираторная поддержка. Пациентам поддерживался уровень SpO₂ не менее 92-93%. Все пациенты при исследовании находились в ОРИТ (Отделение Реанимации и Интенсивной Терапии). Показание для перевода пациентов в ОРИТ осуществляли на основании ВМР (Временных Методических Рекомендаций) “По профилактике, диагностике и лечении новой коронавирусной инфекции (Covid-19)”.

Критерии невключения в исследование: 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).

Пациенты были разбиты на 3 группы в зависимости от уровня респираторной поддержки. В первую группу вошли 16 пациентов, которым проводилась респираторная поддержка кислородом через лицевую маску потоком 5-7 литров в минуту. Начало респираторной поддержки и оценка качества проводимого лечения, производилось согласно ВМР. Медианные показатели нахождения на респираторной поддержке у данной группы составил 3 [2;6] дней. Медианное время забора крови от начала болезни составило 16 [11,5;18] суток.

Вторую 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 составил 2 [2;4,5] дней. Инициация НИВЛ, подбор параметров респираторной поддержки, оценка качества проводимого лечения осуществлялась 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.

Третьей 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 составил 2,50

[1;5,25] дней. Троем из исследуемой группы выполнялась трахеостомия на 3 сутки от интубации. Остальным пациентам проводилась вентиляция через интубационную трубку. Интубация производилась согласно показаниям, указанных в ВМР. Параметры ИВЛ и оценка критерий 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 составило 19 [13;23] суток.

Дизайн исследования предполагал забор венозной крови у пациентов в двух 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 минут, 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, количество варьировалось 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 экстратракция 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 «BCM 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 признаков рассчитывалась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса по алгоритму [9].

Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счёт сравнения трех независимых выборок с помощью критерий 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 $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Table 1. Patient characteristics.

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	62,5% (10/16)	60,0% (9/15)	87,5% (14/16)	$\chi^2=3.49$

болезнь сердца				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 представленные в таблицы в виде: процент заболеваемости (количество выявленных случаев/общее количество пациентов в группе)

Результаты исследования

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

Таблица 2. Изменения некоторых сосудистых биомаркеров при пронировании пациентов на фоне различной респираторной поддержки (M[25;75])

Table 2. Changes in some vascular biomarkers in prone-positioning patients with severe COVID-19 with various degrees of respiratory support (M[25;75])

Исследуемые параметры		Исследуемые группы			Сравнен ие исследов анных групп
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	
Эндотелин -1	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

пг/мл	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	

При межгрупповом сравнении энзимных показателей у 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=11,63 при p=0,003), NO2 (H=15,52 при p=0,001) (табл.№ 2-3).

Таблица 3. Изменения некоторых сосудистых биомаркеров при пронировании пациентов на фоне различной респираторной поддержки (M[25;75])

Table 3. Changes in some vascular biomarkers in prone-positioning patients with severe COVID-19 with various degrees of respiratory support (M[25;75])

Исследуемые параметры		Исследуемые группы			Сравнен ие исследов анных групп
		Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	
NO2 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	
NO3 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 4. Изменения некоторых сосудистых биомаркеров у пациентов на фоне различной респираторной поддержки (Me[25;75]).

Table 4. Changes in some vascular biomarkers in patients with severe COVID-19 with various degrees of respiratory support (M[25;75])

Показатель гемодинамики	Инсуфляция кислорода	НИВЛ	ИВЛ	Статистическая значимость
NO3 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
NO2 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
NO2 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

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. 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. 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 положение на животе.

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 положение 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

Обсуждение

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 изменило секрецию энзима. 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.

Определение нитратов и нитритов в крови больных с тяжелым течением COVID-19 показало, что продукция NO была значительно выше, чем у здоровых лиц [13;14]. В исследовании у пациентов с COVID-19 нитритов и нитратов, высокий уровень NO_3^- $68,25 \pm 48,17$ мкмоль/л может быть потенциальным критерием долгосрочных плохих результатов после заражения SARS-CoV-2. [15]

В результате нашего исследования можно заметить тенденцию к усилению продукции NO_2 и 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 [16]. 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 гемодинамики в сосудах различного калибра [17;18].

Выводы

Пронирование пациентов с тяжелыми формами COVID-19 влияет на обмен натрийуретического пептида у пациентов на кислородотерапии и на содержание нитратов в крови у пациентов на механической вентиляции. Эскалация респираторной поддержки влияет на изменения уровней в крови нитритов и нитратов при выполнении маневра прон-позиции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Положительное заключение на проведение исследования № 3 от 20.08.2020 было получено в рамках решения локального этического комитета (ЛЭК) Совета Благотворительного фонда развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», Москва.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия МЗРФ (протокол №102 от 15.05.2020).

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Chita State Medical Academy, Chita, Russia (reference number: 021-15.05.2020).

ORCID авторов

Шилин Д.С. - 0000-0003-4665-1960

Рослов А.В. - 0000-0001-9084-0799

Шаповалов К.Г. - 0000-0002-3485-5176

Литература

1. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию XXI века. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (2): 18-32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
2. Gutiérrez E. et al. 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. 2021;97(1147):312-320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577
4. Elharrar X. et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. 2020;323(22):2336-2338. DOI:10.1001/jama.2020.8255
5. Цыганков К.А., Грачев И.Н., Шаталов В.И., 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;18(1):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., Алёхин М.Н., Ключников И.В., Антонова Д.Е., Марапов Д.И. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):4136. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4136
7. Protti A., Chiumello D., Cressoni M., Carlesso E., Miletto C., Berto V., Lazzerini M., Quintel M., Gattinoni L. 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. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. 2010;36(3):549-55.

DOI:10.1183/09031936.00057010

9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ spss. 2020; 140-150. DOI:10.52485/19986173_2020_1_140
10. Vanderheyden, M.; Bartunek, J.; Goethals, M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. 2004;6(3):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;17(3):32-41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41>
12. Cao, Zhipeng, Yuqing Jia, and Baoli Zhu. 2019. "BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine" 2019, 20(8), 1820; DOI: 10.3390/ijms20081820
13. Fang W. et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. 2021; 163:153-162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008
14. Alamdari, D.H. *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. 2020;885:173494. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173494
15. Wang J. 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. et al. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. 2003; 35(7):790-6. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00406-4
17. B. Ozdemir, A. Yazici Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths? 2020; 144:109970. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109970
18. R. Amraei, N. Rahimi COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial Dysfunction. 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.

- DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32 (In Russ)
2. Gutiérrez E. et al. 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. 2021;97(1147):312-320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577
 4. Elharrar X. et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. 2020;323(22):2336-2338. DOI:10.1001/jama.2020.8255
 5. Tsygankov K.A., Grachev I.N., Shatalov V.I., 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):47-56. DOI:10.21292/2078-5658-2021-18-1-47-56 (In Russ.))
 6. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Alekhin M.N., Klyuchnikov I.V., Antonova D.E., Marapov D.I. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):4136. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4136 (In Russ.)
 7. Protti A., Chiumello D., Cressoni M., Carlesso E., Miletto C., Berto V., Lazzerini M., Quintel M., Gattinoni L. 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. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. 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. 2020; 140-150. DOI:10.52485/19986173_2020_1_140 (In Russ.)
 10. Vanderheyden, M.; Bartunek, J.; Goethals, M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. 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. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-32-41>

12. Cao, Zhipeng, Yuqing Jia, and Baoli Zhu. 2019. "BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine" 2019, 20(8), 1820; DOI: 10.3390/ijms20081820
13. Fang W. et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. 2021; 163:153-162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008
14. Alamdari, D.H. 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. 2020;885:173494. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173494
15. Wang J. 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. et al. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. 2003; 35(7):790-6. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00406-4
17. B. Ozdemir, A. Yazici Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths? 2020; 144:109970. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109970
18. R. Amraei, N. Rahimi COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial Dysfunction. 2020;9(7):1652. DOI: 10.3390/cells90716523

Подписи всех авторов: Шилин Дмитрий Сергеевич

Рослов Алексей Валентинович

Шаповалов Константин Геннадьевич


