

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


На правах рукописи

Шаповалов Юрий Константинович

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ
ГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ COVID-19**

3.3.3. Патологическая физиология
(медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Егорова Елена Владимировна

Чита – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1. Актуальность проблемы COVID-19 | 11 |
| 1.2. Изменения гемодинамики при инфекции и сепсисе | 13 |
| 1.2.1 Сопряжение состояния систем гемодинамики и микроциркуляции | 17 |
| 1.2.2. Изменения микроциркуляции при инфекционном процессе . | 20 |
| 1.2.3. Нарушения гемодинамики при сепсисе | 20 |
| 1.3 Современные представления о патогенезе COVID-19 | 22 |
| 1.3.1 Повреждение респираторной системы при COVID-19 | 24 |
| 1.3.2 Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 | 26 |
| 1.3.3 Повреждение ЦНС при COVID-19 | 28 |
| 1.3.4 Повреждение других органов и систем при COVID-19 | 30 |
| 1.4. Регуляция гемодинамики и микроциркуляции при COVID-19 ... | 32 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 38 |
| 2.1 Характеристика групп больных COVID-19 | 38 |
| 2.2 Методы исследования микроциркуляции | 42 |
| 2.3 Методы исследования макрогемодинамики | 46 |
| 2.4 Исследование лабораторных маркеров гемодинамики | 47 |
| 2.5 Статистическая обработка | 47 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 49 |
| 3.1 Оценка состояния гемодинамики при COVID-19 | 49 |
| 3.1.1 Показатели системной гемодинамики в зависимости от исхода COVID-19 | 49 |
| 3.1.2 Анализ состояния системной гемодинамики в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 | 53 |
| 3.2 Оценка вариабельности ритма сердца при COVID-19 | 55 |
| 3.3 Состояние микроциркуляции при COVID-19 | 58 |
| 3.3.1 Оценка состояния микроциркуляции в зависимости от исхода COVID-19 | 58 |
| 3.3.2 Оценка состояния микроциркуляции в зависимости от тяжести течения COVID-19 | 60 |

| | |
|---|------------|
| 3.4 Уровни биомаркеров, состояние и регуляция гемодинамики при различной степени тяжести COVID-19 | 63 |
| 3.5 ROC-анализ чувствительности и специфичности показателей состояния гемодинамики и микроциркуляции для прогноза тяжести течения COVID-19 | 65 |
| 3.7 Нейросетевая модель прогнозирования степени тяжести COVID-19 | 72 |
| 3.8 Взаимосвязь состояния макрогемодинамики и микроциркуляции при COVID-19 | 77 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ | 83 |
| ВЫВОДЫ | 103 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 105 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ | 106 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 107 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 110 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время считается общепринятой точка зрения, что у лиц с тяжелой степенью COVID-19 возникает иммунотромбоз, сопровождаемый развитием тромботической ангиопатии и ДВС-синдрома. Эти сдвиги обусловлены повреждающим действием вируса SARS-CoV-2 на эпителиальные (в первую очередь, альвеоциты) и эндотелиальные клетки [136], активацией системы комплемента по лектиновому пути [129] и развитием так называемого «цитокинового шторма» [34]. Патологоанатомический анализ при COVID-19 указывает на развитие существенной дисфункции в деятельности эндотелиальных клеток и массивного тромбоза как в микроциркуляторном русле, так и, в значительном числе случаев, в более крупных сосудах. При этом предполагается, что в тяжелых случаях течения COVID-19 должны происходить существенные сдвиги в гемодинамике, обусловленные главным образом, прогрессирующей гипоксией [97].

У многих пациентов с тяжелой степенью COVID-19 на первой неделе заболевания регистрируется пневмония. При прогрессировании процесса инфильтрация нарастает, зоны поражения увеличиваются, развивается острый респираторный дистресс-синдром. Полиорганное повреждение при COVID-19 является важным звеном танатогенеза, при этом особое значение имеют изменения гемоциркуляции [33].

Эндотелий – одна из тканей, вовлекаемых в поражение вирусом SARS-CoV-2, в связи с чем в отдельных работах даже употребляют термин «эндотелиит» [108]. При этом возникает выраженная дисфункция эндотелия, связанная с внедрением вируса в клетки и «цитокиновым штормом». Это сопровождается периваскулярным воспалением, которое усиливает повреждение эндотелия [90].

Важным звеном патогенеза COVID-19 тяжелой степени являются нарушения гемодинамики, которые, в свою очередь, способны усугублять нарушения микроциркуляции и дисфункцию эндотелия [32].

Изменения микроциркуляции и макрогемодинамики имеют множественные механизмы взаиморегуляции и взаимного влияния, понимание которых способно улучшить лечебно-диагностические подходы. Накопленные в настоящее время научные сведения не в полной мере объясняют закономерности взаимосвязи нарушений макро- и микроциркуляции у пациентов с COVID-19.

Степень разработанности темы исследования. С позиций современных представлений не вызывает сомнений существенная роль дисфункции эндотелия, нарушений микроциркуляции и гемодинамики при синдроме системного воспаления [133]. Активно изучаются взаимосвязи и сопряжения изменений микрокровотока и гемодинамики при инфекционных процессах, в том числе при сепсисе вирусного и бактериального генеза [117]. Перспективным направлением являются исследования состояния и функции сосудистого эндотелия при разных фенотипах сепсиса [125].

Однако, отсутствуют комплексные работы по оценке гемодинамики, микроциркуляции, функции эндотелия, а также взаимосвязи их изменений при COVID-19, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: оценить состояние макрогемодинамики и микроциркуляции у пациентов с COVID-19 и раскрыть механизмы их изменений.

Задачи исследования:

1. Выявить закономерности изменений гемодинамики и вариабельности сердечного ритма у пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19.
2. Установить состояние гемодинамики и вариабельность сердечного ритма при разных исходах заболевания.
3. Оценить состояние микроциркуляции у пациентов COVID-19 в зависимости от исхода заболевания.

4. Исследовать у пациентов с COVID-19 в сыворотке крови уровни NT-proBNP, BNP, эндотелина-1, метаболитов оксида азота и установить их патогенетическое значение в регуляции гемоциркуляции.

5. Выявить взаимосвязи изменений гемодинамики на макро- и микроциркуляторном уровне при COVID-19.

Научная новизна. Впервые выявлены механизмы нарушения гемодинамического сопряжения при тяжелой степени COVID-19, реализуемые посредством вазорегуляторной дисфункции эндотелия, снижением общего периферического сопротивления сосудов и компенсаторным увеличением сердечного выброса.

Впервые показано, что при среднетяжелой и тяжелой степени течения COVID-19 имеется опосредованная биомаркерами BNP, NT-proBNP, эндотелином-1, NO взаимосвязь изменений гемодинамики и микроциркуляции.

Получены принципиально новые данные, что среди параметров гемодинамики более существенный вклад в усугубление тяжести COVID-19 вносят показатели систолического, пульсового, бокового систолического артериального давления и ударного объема.

Впервые показано, что при COVID-19 имеется зависимость уровня в крови биомаркеров и состояния гемоциркуляции. Уровень NT-proBNP связан с амплитудой колебаний потока, обусловленных активностью дыхания.

Приоритетными являются выявленные при COVID-19 взаимосвязи общего периферического сопротивления сосудов и объемной скорости сердечного выброса, линейной скорости кровотока и колебаний микрочерепного кровотока миогенного генеза.

Теоретическая и практическая значимость. Выявлен механизм нарушения гемодинамического сопряжения, демонстрирующий значимость комплексной оценки параметров общего периферического сопротивления сосудов, маркеров вазорегуляторной функции эндотелия и параметров

сердечного выброса для раннего выявления предикторов развития септического шока и своевременной коррекции проводимой терапии.

Создана нейронная сеть, обладающая высокой прогностической ценностью в отношении COVID-19 средней и тяжелой степени.

Методология и методы исследования. В период с 2020 по 2021 год проведено исследование, включающее 18 здоровых испытуемых добровольцев на базе ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России и 81 пациента с диагнозом COVID-19 на базе моностационара для лечения больных коронавирусом в Государственном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 1» (ГУЗ «ГКБ № 1»). Исследованы показатели системной и локальной микроциркуляции с использованием оригинальной методики динамического рассеяния света (mDLS), вариабельности сердечного ритма. Регистрация параметров гемодинамики выполнялась неинвазивным методом объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппаратно-программного комплекса КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия).

Лабораторные методы оценки включали: ИФА – для определения содержания эндотелина-1, BNP, NT-proBNP; реакцию Грисса – для оценки уровней метаболитов оксида азота.

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения двух исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Манна-Уитни (U). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных значений проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Спирмена.

Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10, для сравнения двух независимых групп номинальных данных используется критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 5, для сравнения двух независимых групп номинальных данных используется точный критерий Фишера. Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала. Для определения вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от значений значимых параметров использовалась бинарная логистическая регрессия. Статистически значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Диагностическая и прогностическая ценность моделей и нейронных сетей определялась путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, протокол № 101 от 15.04.2020 года.

Положения, выносимые на защиту:

1. При тяжелой степени течения COVID-19 формируется гипердинамический тип гемодинамики, снижается вариабельность сердечного ритма. Неблагоприятный прогноз при COVID-19 ассоциирован с уменьшением ударного объема и среднего артериального давления.

2. Тяжелая форма и течение COVID-19 с неблагоприятным исходом сопровождаются изменениями состояния микроциркуляции и соотношения пристеночных потоков крови.

3. Натрийуретические пептиды, эндотелин-1, оксид азота реализуют взаимосвязи гемодинамики и микроциркуляции при COVID-19 и могут претендовать на роль предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Внедрение результатов исследования в практику. Внедрена программа для прогнозирования исхода COVID-19 в образовательный процесс кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Тема запланирована и утверждена на Ученом Совете ФГБОУ ВО ЧГМА протокол Ученого совета №5 от 19.01.2021, РК 030(19) регистрационный номер АААА-А16-116063010016-3.

Результаты исследования доложены на XXI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2021), межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии» (Благовещенск, 2022), на I ежегодной научной сессии ФГБОУ ВО ЧГМА (Чита, 2022), на III научно-практической конференции с международным участием «Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики» (Чита, 2024).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 3 статьи входят в

международные реферативные базы данных Scopus, Web of Science; 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста; состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 152 источника (56 отечественных и 96 зарубежных). Работа иллюстрирована 28 таблицами и 8 рисунками.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность за всестороннюю поддержку на всех этапах исследования профессору Борису Ильичу Кузнику и Павлу Петровичу Терешкову. Выражает благодарность профессору кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, доктору медицинских наук, доценту Мудрову Виктору Андреевичу за помощь в статистической обработке материала. Автор искренне благодарен коллективу медработников моностанции ГУЗ ГКБ №1 за помощь в сборе биологических образцов у пациентов с COVID-19.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы COVID-19

Пандемия коронавирусной инфекции стала одной из главных проблем, с которой столкнулась цивилизация в XXI веке [134]. Инфекционный агент коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV2) привел к значительному изменению образа жизни каждого человека. Стремительное распространение вызванного им нового вирусного заболевания COVID-19 среди населения подвергло мировую экономику большим потрясениям, из-за чего снизилась трудоспособность работающего населения, а также качество жизни. Перед медицинской наукой возникла задача разработки профилактических мероприятий для снижения заболеваемости, поиск оптимальных способов лечения, которые снизят летальность и утрату трудоспособности населения [1, 31, 52, 105]. При этом на первоначальных этапах исследования COVID-19, несмотря на наличие существенного количества заболевших и умерших, отсутствовала эффективная, обоснованная с позиций доказательной медицины этиотропная и патогенетическая терапия.

Всего было зарегистрировано 7053 524 [82] (обновлено 25 июля 2024 г.) подтвержденных смертей, вызванных COVID, во всем мире. По состоянию на январь 2023 года, принимая во внимание вероятные смерти, вызванные COVID в результате избыточных смертей, 95%-ный доверительный интервал предполагает, что пандемия вызвала от 19,1 до 36 миллионов смертей [53, 129]. Пандемия COVID-19 — это наихудшее крупномасштабное бедствие в истории человечества (по оценкам, погибло 7 миллионов человек) в 21 веке. Число погибших от COVID-19 является самым высоким в глобальном масштабе со времен испанки и Второй мировой войны.

Анализ, опубликованный в The Lancet в марте 2022 года Вангом и др. предполагает, что в результате пандемии могло погибнуть до 18 миллионов человек [93]. К таким смертям также относятся, например, смерти из-за ограничений возможностей и приоритетов здравоохранения, а также

нежелания обращаться за медицинской помощью (чтобы избежать возможного заражения). Дальнейшие исследования могут помочь отличить пропорции, непосредственно вызванные COVID-19, от пропорций, вызванных косвенными последствиями пандемии [144].

Пандемия COVID-19 вызвала далеко идущие экономические последствия [95], включая вторую по величине глобальную рецессию в новейшей истории [66], сокращение бизнеса в секторе услуг во время карантина из-за COVID-19 [134]. Пандемия стала фактором глобального энергетического кризиса 2021-2022 годов и продовольственных кризисов 2022-2023 годов. Актуальность сохраняется ввиду образования новых штаммов, рисков возникновения новых эпидемических очагов [135].

Представители рода *Coronavirus* представляют собой одноцепочечные вирусы с положительной нитью РНК в семействе *Coronaviridae*. В настоящее время представители рода *Coronavirus* принято делить на α -, β -, γ - и δ -коронавирусы. Заболевание коронавирусной инфекцией вызывается новым «мутантным» β -коронавирусом в результате мутаций с усилением функции в рецептор-связывающем домене (RBD) и приобретения сайта расщепления фурин-протеазой. ВОЗ приняла решение дать новое название «мутантному» β -коронавирусу – SARS-CoV-2 [93].

После оседания вирусных частиц на слизистых оболочках, альвеолоцитах легких и иных клетках, проникновение SARS-CoV-2 во внутреннюю среду организма человека осуществляется посредством гликопротеинового триммера – *S*-белка, связывающегося с экзопептидазой – трансмембранным белком ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2, АПФ2). Экзопептидаза АПФ2 присутствует во многих типах клеток и в тканях легких, сердца, кровеносных сосудах, почек, печени и желудочно-кишечного тракта, а также в эпителиальных клетках, выстилающих определенные ткани и создающих защитные барьеры. Однако для закрепления вируса на клеточной мембране необходима сериновая протеаза TMPRSS2, располагающаяся на «клетке-мишени». Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 требует

совместной экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в клетках одного и того же типа, поскольку протеолитическое расщепление вирусного белка S необходимо для связывания вируса с ACE2 [58, 108, 80].

После проникновения в клетку, вирус оказывает первичное и вторичное патологическое влияние на функции ряда жизненно важных систем, в том числе дыхательной и сердечно-сосудистой.

1.2. Изменения гемодинамики при инфекции и сепсисе

Изменения функции сердечно-сосудистой системы при инфекциях отличаются многообразием.

Септическая кардиопатия (СКП) – сепсис-обусловленная острая сердечная дисфункция, не связанная с ишемией вследствие поражения венечных артерий и характеризующаяся одним признаком или более:

– дилатация левого желудочка (ЛЖ) с нормальным или низким давлением наполнения;

– снижение сократимости желудочков;

– дисфункция (систолическая или диастолическая) правого и/или ЛЖ со сниженным ответом на инфузионную терапию (ИТ) [136].

Козлов И.А. (2018) указывает, что гемодинамика при сепсисе – это гипердинамия с высоким сердечным выбросом на фоне сниженного общего периферического сосудистого сопротивления и тахикардии [19]. При этом основной проблемой начального периода сепсиса является сепсис-ассоциированная вазоплегия. Миокардиальная дисфункция на начальных стадиях септического шока (СШ) диагностируется менее чем у 15% больных, чаще всего, с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Однако признаки СКП зарегистрированы намного чаще, в среднем у 60% больных. Сепсис-индуцированное уменьшение фракции изгнания ЛЖ обратимо, не усугубляет дисфункцию миокарда и не влияет на течение сепсиса. Так, у больных с неблагоприятным исходом сепсиса в сравнении с выжившими умеренное снижение мощности и общей систолической функции

сердца можно зарегистрировать уже в первые 3 суток лечения. Особый интерес представляют характеристики систолической функции сердца, уровень преднагрузки, так как изменения в указанных параметрах могут явиться ранним признаком СКП.

Выделяют следующие основные направления интенсивной терапии сепсиса [34]:

1. Эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия.
2. Индивидуальная по объему ИТ.
3. Быстрая диагностика инфекции.
4. Оценка органно-системной дисфункции.
5. Выделение предикторов долгосрочной нуждаемости в оказании медицинской помощи и летальности.
6. Попытки внедрения и перспективы точной/персонализированной медицины.

Относительно применения вазоактивных препаратов для коррекции нарушений гемодинамики при сепсисе и СШ в современной литературе имеется большое количество данных противоречивого характера. В руководстве Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP) [78] рекомендуется норадреналин в качестве вазопрессора выбора; предлагают добавлять к норадреналину либо вазопрессин (до 0,03 Ед/мин), либо адреналин с целью повышения АД_{ср.} до целевых значений или добавлять вазопрессин (до 0,03 Ед/мин) для уменьшения дозы норадреналина; рекомендуют использовать допамин в качестве вазопрессорного агента вместо норадреналина только в тщательно отбираемых группах; не рекомендуют применение низких доз допамина для нефропротекции; предлагают использовать добутамин у больных со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватную ИТ и применение вазопрессорных агентов.

Раутбарт С.А. (2019) изучал влияние возраста больных с сепсисом на уровень параметров ЦГД, регистрируемых у них при поступлении в ОРИТ [8].

С возрастом происходит утолщение артериальной стенки и увеличение ее жесткости в результате фрагментации эластина, уменьшения его содержания, увеличения количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами, а также постепенной кальцификации; важную роль играет и нарастающая эндотелиальная дисфункция [31, 98]. При уплотнении стенок артерий эластического типа увеличивается скорость распространения пульсовой волны и, соответственно, происходит более раннее (в конце систолы) возвращение отраженной волны обратно к восходящей аорте. В результате не только возрастает постнагрузка ЛЖ, но и снижается коронарная перфузия, что приводит к закономерным изменениям в миокарде [31]. У обследованных больных АДс от возраста не зависело, т. е. мы не отметили возрастного нарастания систолической артериальной гипертензии [31, 98]. Вместе с тем АДд и АДср находились в слабой обратной корреляционной связи с возрастом. Ранее было показано, что у кардиохирургических больных старшего возраста (> 69 лет) с ИБС при одинаковом уровне АДс, измеренного инвазивно, АДд и АДср ниже, чем у более молодых [16]. Такое соотношение отдельных характеристик АД и тенденцию к увеличению пульсового давления можно объяснить возрастным изменением жесткости сосудистой стенки и изменением формы пульсовой волны на различных участках сосудистого русла, что отчетливо проявляется при инвазивной регистрации АД [98]. Кроме того, установлено, что у больных старшей возрастной группы возрастал риск патологического повышения ИОПСС, что считают нетипичным для сепсиса [124]. Вместе с тем при тяжелой внебольничной пневмонии у пожилых описано нередкое повышение ИОПСС, в то время как для молодых характерно снижение показателя [80]. Представляется вероятным, что при сепсисе, как и при пневмонии, у больных старшего возраста супранормальное ИОПСС на фоне инфекционного процесса является следствием повышенной жесткости сосудов. Полагаем, что вопрос о возрастных особенностях регуляции

сосудистого тонуса при сепсисе является крайне важным и нуждается в дальнейших исследованиях [47].

Сепсис, одна из причин развития вторичной системной капиллярной утечки, является одной из наиболее частых патологий, с которыми сталкиваются врачи в отделениях реанимации и интенсивной терапии и одной из ведущих причин смертности. Воспалительное поражение микроциркуляторного русла при сепсисе, связанное с гиперцитокинемией, вызывает тяжелую эндотелиальную дисфункцию, капиллярную утечку и дистрибутивный шок. Дистресс регионарной ткани в результате микроциркуляторных нарушений лежит в основе критического состояния при сепсисе и септическом шоке. Существующая длительное время микроциркуляторная дисфункция может стать причиной развития полиорганной недостаточности и увеличить риск летального исхода. Понимание патогенетических звеньев развития синдрома капиллярной утечки оказывает влияние на правильность стратегии проводимой терапии путем обеспечения адекватной перфузии и оксигенации тканей. Микроциркуляторные изменения при сепсисе являются наи; более надежными прогностическими критериями исхода [3].

Роль оксида азота при воспалении. Центральную роль в течении и исходе критических состояний при сепсисе отводят чрезмерной продукции NO. Провоспалительные цитокины: интерлейкин 1β , интерферон- γ , фактор некроза опухолей (TNF α), бактериальные липосахариды вызывают активацию индуцибельной NO-синтазы и образование высоких (наномолярных) концентраций NO, которые способны воздействовать цитотоксически на проникающие в организм микробные клетки, вирусы, грибы и стимулировать Т-клеточное звено иммунитета, осуществляя защитную функцию организма. При этом продукция NO сохраняется длительно. Образование больших количеств NO при сепсисе приводит к артериальной вазодилатации, гипотензии и шоку [43].

1.2.1 Сопряжение состояния систем гемодинамики и микроциркуляции

При исследовании центральной гемодинамики и микроциркуляции при критических состояниях Косовских А.А. и др. (2013) выявлено, что расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции имеют различный характер в зависимости от пускового фактора, приведшего к критическому состоянию. Для тяжелой сочетанной травмы в раннем периоде характерен гиподинамический тип кровообращения, а снижение среднего уровня перфузии обусловлено нарушением механизмов регуляции микрогемодинамики. Позитивный сдвиг в системе микроциркуляции происходит за счет преимущественно стабилизации параметров макрогемодинамики. При разлитом гнойном перитоните тип кровообращения «приближается» к гипердинамическому несмотря на признаки гиповолемии. Стабилизация перфузии происходит за счет нагрузки на вазомоторный компонент регуляции сосудистого тонуса, то есть функциональные изменения микроциркуляции имеются даже при нормальных показателях центральной гемодинамики. Следовательно, комплекс интенсивной терапии должен быть дифференцирован в зависимости от пускового фактора, приведшего к критическому состоянию, и ориентирами должны являться не только показатели центральной гемодинамики, но и микроциркуляции [54].

Михайлов П.В. и др. (2021) при исследовании структуры взаимосвязей показателей аэробной работоспособности, центральной гемодинамики, микроциркуляции и реологии крови представили факторную модель, которая демонстрирует уровневую структуру связей показателей, относящихся к физической работоспособности, центральной гемодинамике, микроциркуляции, реологии крови и микрореологии эритроцитов [51]. Наибольший факторный вес в каждом отдельно рассматриваемом факторе имели параметры, относящиеся к определенному уровню интеграции – организменному, системному, органному и клеточному (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты факторного анализа параметров физической работоспособности, центральной гемодинамики, МЦ и реологии крови (в скобках указана факторная нагрузка параметров, вошедших в факторную модель) [51]

| Показатель | M±σ | Фактор 1 (28 % от общей дисперсии) | Фактор 2 (27 % от общей дисперсии) | Фактор 3 (16 % от общей дисперсии) |
|------------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| ЧСС, уд./мин | 66,0±12,7 | -0,86 | 0,21 | 0,04 |
| САД, мм рт. ст. | 127,9±12,0 | 0,20 | -0,73 | 0,12 |
| ДАД, мм рт. ст. | 78,9±10,5 | -0,10 | -0,86 | 0,34 |
| АД ср., мм рт. ст. | 95,0±10,2 | -0,01 | -0,84 | 0,28 |
| ДП, отн. ед. | 84,6±19,0 | -0,75 | -0,06 | 0,07 |
| PWC170/кг, кг-м/мин/кг | 20,1±5,0 | 0,86 | 0,38 | -0,11 |
| МПК/кг, мл/мин/кг | 49,8±9,4 | 0,84 | 0,36 | 0,02 |
| Wкр., Вт/кг | 3,3±0,8 | 0,89 | 0,32 | -0,08 |
| ПКЭ, отн. ед. | 0,165±0,052 | -0,81 | -0,46 | -0,17 |
| DA, мкм | 14,6±4,8 | -0,43 | 0,70 | 0,26 |
| DB, мкм | 28,5±11,1 | 0,16 | 0,58 | 0,77 |
| A/B, отн. ед. | 0,54±0,11 | -0,53 | 0,10 | -0,55 |
| DK, мкм | 16,3±3,7 | -0,42 | 0,87 | 0,56 |
| ПФК, 1/мм ² | 60,1±15,0 | 0,11 | -0,33 | 0,66 |
| ПМ, отн. ед. | 7,6±2,3 | 0,10 | 0,44 | -0,43 |
| Hct, % | 47,0±2,7 | 0,47 | 0,01 | 0,03 |
| Hb, г/л | 147,8±9,5 | 0,14 | -0,52 | 0,39 |
| МСНС, г/дл | 31,5±2,1 | -0,41 | -0,28 | 0,18 |
| BK1, мПа-с | 2,77±0,43 | 0,46 | -0,77 | -0,2 |
| BK2, мПа-с | 4,86±1,20 | 0,01 | -0,80 | -0,2 |
| BC, мПа-с | 1,57±0,27 | 0,11 | -0,76 | -0,49 |
| BP, мПа-с | 1,94±0,20 | 0,5 | -0,42 | 0,71 |
| Hct/BK1, отн. ед. | 17,3±2,3 | -0,22 | 0,87 | 0,32 |
| PA, отн. ед. | 0,037±0,025 | 0,37 | 0,14 | -0,38 |
| Ч/А | 4,60±0,68 | 0,05 | -0,27 | -0,1 |
| ИУЭ, отн. ед. | 0,236±0,020 | -0,44 | 0,08 | -0,81 |
| DA изм., % | 6,4±30,7 | 0,31 | -0,73 | 0,26 |
| DB изм., % | 5,0±38,1 | 0,35 | -0,2 | -0,70 |
| A/B изм., % | 4,9±21,0 | 0,02 | -0,29 | 0,53 |
| DK изм., % | 5,1±10,1 | 0,26 | 0,43 | 0,68 |
| ПФК изм., % | 12,0±15,4 | 0,08 | -0,48 | 0,18 |
| ПМ изм., % | 70,6±60,5 | 0,4 | -0,48 | 0,67 |

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – артериальное давление систолическое; ДАД – артериальное давление диастолическое; АД ср. – артериальное давление среднее; ДП – двойное произведение; PWC170/кг – относительный показатель аэробной работоспособности; МПК/кг – относительный показатель максимального потребления кислорода; Wкр. – критическая мощность; ПКЭ – пульсовый критерий экономичности; DA – диаметр артериол; DB – диаметр венул; A/B – артериоловеноулярное соотношение; DK – диаметр капилляров; ПФК – плотность функционирующих капилляров; ПМ – показатель МЦ (перфузия); Hct – гематокрит; Hb – концентрация гемоглобина в крови; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; BK1 – вязкость крови при относительно высоком напряжении сдвига (2,0 мПа); BK2 – вязкость крови при относительно низком напряжении сдвига (0,2 мПа); BC – вязкость суспензии эритроцитов; BP – вязкость плазмы; Hct/BK1 – показатель эффективности транспортной функции крови; PA – показатель агрегации эритроцитов; Ч/А – число клеток в агрегате; ИУЭ – индекс удлинения эритроцитов; DA изм. – изменение диаметра артериол после дозированной физической нагрузки (ДФН); DB изм. – изменение диаметра венул после дозированной физической нагрузки; A/B изм. – изменение артериоловеноулярного соотношения после ДФН; DK изм. – изменение диаметра капилляров после ДФН; ПФК изм. – изменение числа функционирующих капилляров после ДФН; ПМ изм. – изменение показателя МЦ после ДФН (прирост перфузии).

Первый фактор (28 % от общей дисперсии) имеет высокую положительную корреляцию с показателем физической работоспособности, выраженным через индекс PWC170 ($r=0,86$), критической мощностью ($r=0,89$) и уровнем МПК/кг ($r=0,84$). Этот фактор оказался отрицательно связан с пульсовыми характеристиками, зарегистрированными в покое ($r=-0,86$) и в условиях мышечной нагрузки (ПКЭ) ($r=-0,81$). Он был интерпретирован как «организменный», так как был тесно взаимосвязан с параметрами, характеризующими уровень аэробной производительности организма и его адаптационный потенциал, при этом факторная нагрузка показателей МЦ и реологии крови была низкой (табл. 1). Второй фактор (27 % от общей дисперсии) имеет отрицательную взаимосвязь с параметрами артериального давления ($r=-0,73-0,86$), величинами вязкости крови при высоких и низких напряжениях сдвига ($r=-0,77-0,80$) и вязкости суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом при высоких скоростях течения ($r=-0,76$). Прямая взаимосвязь второго фактора была с диаметром артериол конъюнктивы ($r=0,71$), диаметром капилляров кожи ($r=0,87$) и с показателем эффективности транспортной функции крови ($r=0,87$). Он был интерпретирован как «системный», так как тесно коррелировал с параметрами системы кровообращения, характеризующими условия гемодинамики на центральном уровне и микроциркуляторном, включая интегральные реологические показатели. Третий фактор (16 % от общей дисперсии) имеет положительную взаимосвязь с диаметром венул ($r=0,77$), плотностью функционирующих капилляров кожи ($r=0,66$), изменением их диаметра в ответ на функциональную нагрузку ($r=0,68$), резервом перфузии ($r=0,67$) и вязкостью плазмы ($r=0,61$). Обратная взаимосвязь третьего фактора была с изменением диаметра венул конъюнктивы после мышечной нагрузки ($r=-0,70$) и деформируемостью эритроцитов ($r=-0,81$). Данный фактор был интерпретирован как «микроциркуляторный», поскольку коррелировал с показателями, характеризующими кровотоки на уровне микрососудов, а также микрореологические свойства эритроцитов, при этом факторная нагрузка

параметров центральной гемодинамики и физической работоспособности снижалась. Результаты факторного анализа демонстрируют иерархическую структуру взаимосвязей комплекса рассматриваемых параметров, относящихся к физической работоспособности, центральной гемодинамике, микроциркуляции и гемореологии [51].

Отметим, что совокупных исследований механизмов взаимовлияний микроциркуляции и макрогемодинамики при COVID-19 ранее другими авторами не проводилось.

1.2.2. Изменения микроциркуляции при инфекционном процессе

В исследовании Малюгиной В.И. (2023) выявлено, что повреждение миокарда при сепсисе сопровождается как клиническими, так и морфологическими проявлениями. В ходе микроскопического исследования миокарда у умерших с сепсисом обращает на себя внимание комбинация патоморфологических признаков, свидетельствующих о нарушении микроциркуляции с повышением проницаемости микрососудов (диапедезные кровоизлияния более, чем в половине наблюдений), нарушением реологии крови на уровне микроциркуляции (сладж-феномен), активацией эндотелия и хемотаксисом лейкоцитов (лейкоцитарные стазы и краевое стояние лейкоцитов), формированием микротромбов в сочетании с признаками повреждения кардиомиоцитов. Выявлена взаимосвязь между такими клиническими показателями биохимического анализа крови как аминотрансферазы показателями нарушения микроциркуляции в виде свертков в микрососудах и диапедезных кровоизлияний, что свидетельствует о ведущей роли повреждения микрососудов в генезе сердечной недостаточности у умерших с сепсисом [19, 24].

1.2.3. Нарушения гемодинамики при сепсисе

Проведенный Романовой О.Н. (2018) анализ показателей гемодинамики у пациентов в группах с сепсисом без септического шока и сепсисом с септическим шоком позволил установить:

1. Показатели центральной гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС, СИ, ФИ, КДИ, УОПС) в большей степени имели нарушение у пациентов с шоком. При этом разница по уровню диастолического артериального давления и по среднему показателю ЧСС была достоверной. Кроме того, артериальная гипотензия наблюдалась чаще у лиц с септическим шоком, чем без его проявлений (17,9 и 6,3 % соответственно). Хотя тахикардия наблюдалась у 10,7 % пациентов с септическим шоком в 4 раза чаще (10,7 против 2,5 %), данный показатель в нашем исследовании не имел достоверной значимости.

2. Со стороны периферической гемодинамики наиболее значимыми в отношении диагностики септического шока оказались показатели индексов периферического сопротивления (RI) в чревном стволе, почечной и верхней брыжеечной артериях, что при развитии септического шока обусловлено компенсаторной централизацией кровообращения за счет спазма периферических сосудов для обеспечения циркуляции в жизненно важных органах.

3. У пациентов с летальным исходом сепсиса наблюдались относительно низкие показатели артериального давления, сердечного выброса и удельного периферического сопротивления и достоверно выше показатель средней частоты сердечных сокращений. Прогностически значимыми показателями по результатам нашего исследования оказались артериальная гипотензия (наблюдалась у 25,0 % пациентов с летальным исходом и у 7,3 % с благоприятным исходом) и тахикардия (25,0 против 2,1 % соответственно).

4. Со стороны периферической гемодинамики у пациентов с летальным исходом отмечено существенное снижение минимальной скорости в чревном стволе и почечной артерии, а также повышение индекса периферического сопротивления в почечной артерии по сравнению с показателями у детей с выздоровлением. При этом клинические признаки органной недостаточности (почечная, печеночная недостаточность, функциональные нарушения проксимальных отделов ЖКТ) при инструментальном обследовании в первые часы после госпитализации не выявлялись, что подтверждает

диагностическую значимость использования показателей гемодинамики для диагностики септического шока и прогнозирования исхода на ранней стадии патологического процесса [44].

1.3 Современные представления о патогенезе COVID-19

В марте 2020 года ВОЗ официально объявила о начале пандемии COVID-19, и уже в первой половине 2020 г. были определены основные аспекты патогенеза новой коронавирусной инфекции COVID-19: идентифицирован «цитокиновый шторм», развитие которого способно привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), и выявлено «уклонение» возбудителя от клеточного иммунного ответа. Также было установлено включение в патогенетическую цепочку нейтрофилов (нейтрофилия в периферической крови и в легких пациентов с SARS-CoV-2; при этом тяжесть поражения легких коррелировала со степенью легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами и с большим количеством в периферической крови) и показано, что нейтрофилы являются основным источником хемокинов и цитокинов при COVID-19. Серьезное внимание было уделено развивающимся нарушениям свертывания крови вплоть до COVID-19-ассоциированной коагулопатии и микротромбообразования, особенно в легких. При изучении их причин была выявлена ассоциированная с заболеванием дисфункция клеток эндотелия, которая приводит к избыточному образованию тромбина и снижению активности фибринолиза, а также отмечена роль гипоксии, способствующей тромбообразованию путем увеличения вязкости крови и через пути передачи сигналов индуцируемых ей факторов [42].

В десятой версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава РФ (ВМР) выделены основные нарушения свертывания крови, развивающиеся при этом заболевании:

- 1) COVID-19-ассоциированная коагулопатия;

2) специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит, являющееся основой характерной для COVID-19 микроангиопатии, в т. ч. в легких;

3) синдром гиперактивации макрофагов – внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции;

4) тромбозы различной локализации с наличием антител к фосфолипидам, включая тяжелые поражения микроциркуляторного русла в связи с последующим развитием ДВС-синдрома [9]. Данные положения сохранились и в последующих версиях ВМР [10].

Следует отметить, что применение различных препаратов-антикоагулянтов имеет ряд особенностей при COVID-19, что также явилось предметом научных исследований и нашло свое отражение в специальной литературе [2, 3, 6, 40, 41].

Начиная с середины 2020 г., все большее внимание врачей и исследователей стал привлекать так называемый постковидный синдром (ПКС) – комплекс долгосрочных симптомов и осложнений, развивающихся после перенесенной активной фазы COVID-19. В МКБ-10 ПКС внесен в формулировке «Post-COVID-19 condition». Имеется несколько не противоречащих друг другу гипотез по поводу причин возникновения ПКС, которые основаны на прямом повреждении вирусом органов и тканей, включая эндотелий, нейротропности вируса, его длительного персистирования в организме и способности размножаться в моноцитах и некоторых типах (CD4+) лимфоцитов, провокации аутоиммунных реакций, изменения уровня циркулирующего серотонина, развития брадикининового шторма и синдрома активации тучных клеток [1, 58, 71, 96, 104]. Суммарно происходящее при ПКС патологические реакции и процессы сводятся к следующему:

- поражение сосудистой стенки и эндотелия (эндотелиит, васкулит, повышение проницаемости);

- микротромбоз, в т. ч. на фоне и/или вследствие воспаления с вовлечением в его развитие моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и механизма нетоза;
- нарушения гемодинамики, как центральной, так и периферической, включая нарушения микроциркуляции, венозного оттока и лимфотока;
- изменение (повышение) продукции, депонирования и высвобождения серотонина и брадикинина;
- легочный фиброз.

Серьезная проблема заключается в том, что пока остается невыясненным, у каких пациентов, перенесших COVID-19, развивается ПКС, с какими проявлениями ПКС будет протекать, в какой последовательности и в какие сроки могут/будут возникать проявления, а также отдельно или совместно, какова будет/может быть выраженность отдельных симптомов и кратность их проявления. Однако стало очевидным, что в качестве патогенетически оправданной терапии претендуют средства, обладающие плеiotропными эффектами и оказывающие одновременно антикоагулянтное, эндотелий-стабилизирующее и фибринолитическое действия [42].

1.3.1 Повреждение респираторной системы при COVID-19

Клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. По морфологической сущности это поражение весьма сходно с обычной интерстициальной пневмонией, но обязательное присутствие тромбгеморрагического компонента придает ему специфические черты [2].

При гистологическом исследовании легочной ткани умерших от COVID-19 имеет место диффузное альвеолярное повреждение с гиалиновыми мембранами, фибринозный альвеолярный экссудат, гиперплазия альвеолоцитов II типа, фибриновые и тромбоцитарные тромбы легочных

сосудов мелкого и среднего калибра. У пациентов с прижизненной фокальной пневмонией при иммуногистохимическом исследовании определялось присутствие CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [16, 122]. В ряде случаев были обнаружены ранние изменения с резким увеличением содержания мРНК IL1- β и IL-6, нейтрофильный капиллярит и капиллярный микротромбоз [108]. Magro С. et al. [79] сообщили о повреждении капилляров альвеолярной перегородки, сопровождающемся обширным отложением компонента C4d и C5b-9 у 2 пациентов. Авторы описали тромбогенную васкулопатию, выдвигая, таким образом, гипотезу об активации связанного с вирусом пути комплемента. Hanff Т.С. et al. [104] выделили два различных паттерна иммунопатологической реакции при смертельном исходе COVID-19. Один образец демонстрирует высокую локальную экспрессию генов, стимулированных интерфероном (ISG^{high}), и цитокинов, высокую вирусную нагрузку и ограниченное повреждение легких. Другой образец показывает критически поврежденные легкие, низкие ISG (ISG^{low}), низкую вирусную нагрузку и обильную инфильтрацию активированных CD8⁺ Т-клеток и макрофагов. Пациенты с ISG^{high} умирают значительно раньше после госпитализации, чем пациенты с ISG^{low}.

Повреждение вирусом SARS-CoV-2 клеток дыхательных путей

Поскольку ACE2 активно экспрессируется на апикальной стороне эпителиальных клеток легких в альвеолярном пространстве, вирус может проникать и разрушать их. SARS-CoV-2 очень быстро распространяется и мигрирует вниз по дыхательным путям [150]. Как SARS-CoV и вирус гриппа, так и SARS-CoV-2, преимущественно инфицирует пневмоциты II типа [87], приводя к апоптозу и гибели этих клеток, вследствие чего снижается синтез сурфактанта [89]. При дефиците сурфактанта происходит спадение (ателектазирование) одних альвеол и перерастяжение других с последующим их разрывом, т. е. развивается синдром утечки воздуха. Такая ситуация детерминируется гетерогенностью легких и, следовательно, разной степенью выраженности дефицита клеток — продуцентов поверхностно активных

веществ легких, возникающем при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН). Кроме того, при дефиците сурфактанта нарушается санация альвеол и нижних дыхательных путей – перемещение слизи, мокроты в зону мукоцилиарного транспорта из-за уменьшения продольного градиента поверхностного давления. Также под воздействием SARS-CoV-2 силы поверхностного натяжения могут вызывать не только спадение альвеол, но и «засасывание» в них жидкости из капилляров. Отсюда раннее развитие интерстициального отека при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Силы молекулярного взаимодействия на разделе фаз жидкость/воздух (молекулы воды легче преодолевают межфазный раздел) могут способствовать задержке жидкости в альвеолах — развитию альвеолярного отека. Таким образом, дефицит сурфактанта является достаточным фактором, приводящим к включению всех известных патогенетических механизмов развития ОРДС.

Развитие фиброза легких

Пневмоциты II типа являются клетками-предшественниками пневмоцитов I типа [89]. Накоплению фибрина в сосудах легких способствует снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии. Фибрин может выходить в интерстиций и приводить к формированию склерозирующего альвеолита. Выходу фибрина в просвет альвеол благоприятствует нарастающее поражение пневмоцитов II типа. Экстравазаты фибрина в альвеолах вызывают образование гиалиновых мембран, которые являются одним из главных признаков ОРДС. Таким образом, патологическим результатом проникновения в дыхательную систему SARS-CoV-2 является диффузное повреждение альвеол с образованием гиалиновых мембран, богатых фибрином [55].

1.3.2 Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Гипотеза о том, что острые респираторные инфекции, такие, как вирус гриппа, являются триггерами острого повреждения ССС и смертельного исхода, была предложена в 1930-х гг. Тогда впервые была отмечена связь между сезонной активностью вируса гриппа и более высокой летальностью

как от бронхолегочной патологии, туберкулеза легких, так и по таким причинам, как органическая патология сердца, геморрагический инсульт и сахарный диабет (СД) [23, 142]. Не является исключением и SARS-CoV-2, который, исходя из предполагаемых патофизиологических механизмов его действия, приводит к развитию таких событий, как миокардит, перикардит, острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недостаточности (СН), синдром Такоцубо, внезапная сердечная смерть, кардиомиопатии (КМП), аритмии, кардиогенный шок, венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения. По результатам одного из исследований у 7% пациентов в когорте из 150 человек выявлены необратимые повреждения миокарда и развившаяся СН; данные состояния сопровождались повышенным уровнем тропонина в крови [91]. Хотя точные механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 все еще предстоит выяснить и систематизировать, в литературе описывается преобладающее влияние следующих процессов:

- 1) прямая кардиотоксичность;
- 2) системное воспаление;
- 3) несоответствие потребности миокарда в кислороде с его доставкой;
- 4) разрыв бляшки и коронарный тромбоз;
- 5) побочные эффекты терапии во время госпитализации;
- 6) сепсис, приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- 7) усиление системного тромбообразования;
- 8) дисбаланс электролитов.

По статистике основная причина повреждения миокарда при COVID-19 — это прямое вирусное поражение кардиомиоцитов и эффекты системного воспаления [141]. С клинической точки зрения, мониторинг маркеров сердечного поражения, таких как тропонин, N-концевой натрийуретический пептид В и креатинкиназа, может способствовать выявлению пациентов группы риска сердечно-сосудистых осложнений на более ранних стадиях.

Исследование вышеназванных биомаркеров может быть полезным в превентивных целях и обеспечить своевременное патогенетическое лечение [91].

Нарушения микроциркуляции при COVID-19

Результаты работы Ладожской-Гапеенко Е.Е. (2021) показали, что наиболее характерными признаками острого нарушения микроциркуляции при тяжелом течении Covid-19 являются: циркуляция микроагрегатов, снижение линейной скорости капиллярного кровотока ниже 400 мкм/сек на фоне стабильной гемодинамики, увеличение размера периваскулярной зоны более 100 мкм, уменьшение максимального прироста капиллярного кровотока и отсутствие постокклюзионной гиперемии при окклюзионной пробе [32].

Выявленные нарушения микроциркуляции, вероятно, носят системный характер и, с позиции современных представлений, укладываются в понятие «эндотелиальной дисфункции» [32].

1.3.3 Повреждение ЦНС при COVID-19

Первоначально COVID-19 рассматривался как респираторное заболевание. Однако по мере накопления данных стало очевидно, что вирус способен поражать различные органы, включая центральную нервную систему. Нередко неврологические осложнения наблюдались у пациентов с COVID-19 и могли проявляться как в острой фазе, так и в постковидном периоде.

Вирус SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС через обонятельные нервы или гематоэнцефалический барьер, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), который экспрессируется на нейронах и глиальных клетках [123]. Клетки полосатого тела, гипоталамуса коры и ствола ГМ чувствительны к инфицированию вирусом SARS-CoV-2, и, тем самым могли приводить к потере обоняния. Вирусная РНК обнаружена в мозговой ткани умерших от COVID-19, что подтверждает нейроинвазивность [120]. Гипервоспалительный ответ («цитокиновый шторм») приводил к повреждению ГЭБ и нейровоспалению [60]. Аутоиммунные механизмы

(например, антитела к нейронам) могли вызывать демиелинизацию, подобную рассеянному склерозу [119]. Тяжелая гипоксия при COVID-пневмонии приводила к ишемии мозга. Микротромбозы и эндотелиит повышали риск инсультов [122].

Среди клинических проявлений могут отмечать такие острые неврологические симптомы как: головная боль, головокружение, нарушение сознания (вплоть до комы) [122], энцефалопатия (чаще у пожилых пациентов с тяжелым течением) [121], острые цереброваскулярные события (ишемические и геморрагические инсульты) [75]. Долгосрочные последствия коронавирусной инфекции в ряде случаев проявлялись как «длительный COVID» (long COVID) – включает когнитивные нарушения («мозговой туман»), депрессию, тревожные расстройства [57]. Описаны случаи болезни Паркинсона и нейродегенеративных изменений после перенесенной инфекции [67].

Определенные вирусные и аутоиммунные энцефалиты имели специфические признаки вовлечения ГМ, что могло помочь при проведении дифференциальной диагностики. Неспецифическая картина визуализации препятствует диагностике на основе МРТ [109]; кроме того, комплексное клиническое течение, включающее такие сопутствующие состояния, как сахарный диабет, длительное пребывание в ОРИТ с применением нескольких лекарств, респираторный дистресс-синдром с эпизодами гипоксии, могли смазать картину четкой причинно-следственной связи между инфекцией COVID-19 и результатами МРТ (то есть, необходимы дополнительные сведения для определения того, какие результаты визуализации связаны с нейротропизмом SARS-CoV-2, а какие связаны с иными причинами, такими как синдром «цитокинового шторма», гипоксия, субклинические судороги и энцефалопатия, связанная с критическими состояниями) [39].

Поражение ЦНС при COVID-19 является мультифакторным процессом, включающим прямую вирусную инвазию, иммунные нарушения и гипоксически-ишемические изменения.

1.3.4 Повреждение других органов и систем при COVID-19

Повреждение эпителия кишечника под воздействием SARS-CoV-2 может приводить к обширному отмиранию его слизистой. Поражение кишечника обуславливает развитие синдрома кишечной аутоинтоксикации и синдрома мальабсорбции. Поврежденный кишечник становится источником «второй волны» поступающих в системный кровоток биологически активных веществ (в первую очередь цитокинов и АФК), которые потенцируют действие медиаторов «первой волны», обусловленной инициатором (SARS-CoV-2) развития СПОН. Повреждение естественного барьера кишечной стенки в условиях нестабильной гемодинамики приводит к перераспределению мезентериального кровотока и миграции (транслокации) внутрикишечных бактерий и их токсинов в брюшную полость с последующим развитием перитонита. Поступление токсинов и микробиоты по воротной вене в печень приводит к ее повреждению и дисфункции. Одним из патогенетических факторов развития печеночной недостаточности считается индуцируемое эндотоксином нарушение портального кровотока. Кроме того, эндотоксинемия кишечного происхождения вызывает отсроченные повреждения «отдаленных» органов [5].

Почки являются специфической мишенью для вируса SARS-CoV-2 [102, 137], так как ACE2 высоко экспрессируется в эпителиальных клетках, расположенных на границе проксимальных канальцев, и, в меньшей степени, в подоцитах [149]. Практически у 40 % стационарных больных с COVID-19 выявляются протеинурия и гематурия [89]. При вирусной SARS-CoV-2-инфекции в тубулоинтерстиций рекрутируются провоспалительные CD68⁺-макрофаги и происходит выраженное отложение компонента C5b-9 в канальцах почек. Данные патологические процессы и кумулирование антигенов вируса SARS-CoV-2 в почечных канальцах могут вызывать развитие острой почечной недостаточности [131].

Отмечены случаи внезапной потери слуха SARS-CoV-2-положительных пациентов. Несколько исследований предполагают связь между

сенсоневральной тугоухостью и инфицированием коронавирусом [139, 88]. Возможное объяснение заключается в том, что при исследовании органов слуха мышей обнаружили рецептор ACE2 на эпителиальных клетках среднего уха, а также сосудистой полоски и спирального ганглия у мышей [147].

Выяснение механизма передачи SARS-CoV-2 через слизистую оболочку поверхности глаза играет важную роль не только для развития офтальмологических поражений, но и для понимания путей проникновения вируса в организм человека. Пути проникновения SARS-CoV-2 в слезную жидкость недостаточно изучены, при этом предполагается воздушно-капельный путь и вероятная возможность заражения из слезной железы. До пандемии в 2020 г. случаи коронавирусного конъюнктивита были зарегистрированы ещё в 2004 г. у ребенка, инфицированного HCoV-NL63 [21]. В настоящее время описаны местные проявления инфекции — конъюнктивит, глаукома, хемоз и двустороннее покраснение глаз с ощущением инородного тела и слезотечением. При этом проверка биоматериалов с поверхности конъюнктивы на SARS-CoV-2 часто могут давать отрицательный результат [21, 112, 113].

Клинические наблюдения отмечают разнообразие кожные проявления болезни [18]. Большинство дерматологических проявлений возникают в позднем периоде болезни, чаще после выписки из стационара. Поражение кожи чаще всего располагаются на туловище и сопровождаются небольшим зудом, который исчезает в течение нескольких дней. Отмечается появление экзантемы, эритематозной сыпи, распространенной крапивницы и везикул, сходных с проявлениями ветряной оспы. Для COVID-19 характерны «ковидные пальцы», клинически напоминающие обморожение, наблюдается чаще у детей, молодых, а в течение нескольких дней проходят. Иногда среди клинических проявлений наблюдаются папуло-везикулезные высыпания, похожие на потницу: часто отмечают кореподобные высыпания, токсидермии и как предвестника начала COVID-19 указывают на крапивницу. Учитывая процесс микротромбирования сосудов, возникают ангииты [12, 18].

В настоящее время показано, что SARS-CoV-2 также может поражать структуры и органы половой системы — в частности, семенники. Это обусловлено обширной экспрессией ACE2-рецепторов и TMPRSS2 на их клетках. Так как андрогены посредством андроген-рецепторов являются промоторами транскрипции гена TMPRSS2, то предполагается, что высокая концентрация гормонов может способствовать проникновению вируса в ткань яичек [62; 95]. Преодолевая гистогематический барьер, SARS-CoV-2 вызывает вирусный орхит, приводящий к бесплодию и опухолевым процессам [95].

1.4. Регуляция гемодинамики и микроциркуляции при COVID-19

Для измерения гемодинамических показателей существует множество технологий, в частности, реокардиография (импедансная кардиография), поскольку она позволяет измерять большое количество показателей гемодинамики, технически не сложна, не требует стерильных условий и длительной подготовки к исследованию [1, 32].

При анализе нарушений функционирования миокарда и проводящей системы сердца при COVID-19 выявлены существенные изменения [80, 103]. Рассматривалось несколько вариантов повреждающего действия вируса на кардиомиоциты:

- системная воспалительная реакция при тяжелом течении вирусного заболевания COVID-19 с развитием «цитокинового шторма», с последующей активацией Т-клеток и макрофагов, которые способны проникнуть в миокард и вызвать развитие фульминантного миокардита, серьезного повреждения сердца;
- прямое инфицирование клеток миокарда вирусом SARS-CoV-2; несоответствие фактического уровня кислорода в крови и потребности миокарда в кислороде;
- развитие острого коронарного синдрома;
- развитие электролитных нарушений в организме пациента;
- повреждающее действие лекарственных средств на ткани сердца.

Повреждающее действие вируса на ткани сердца проявляется в виде острого повреждения и отдаленного проявления. При остром повреждении отмечаются нарушения сократимости, генерации и проводимости нервного импульса. Повреждающее действие Т-клеток и макрофагов в инфицированном миокарде приводит к развитию фульминантного миокардита. При выполнении постмортальной биопсии сердца у пациента с COVID-19 выявлена инфильтрация кардиомиоцитов интерстициальными мононуклеарами, что обуславливает снижение сократимости миокарда и уменьшения фракции выброса. Регистрируются аритмии и удлинение интервала QT. Отдаленное проявление поражения миокарда возникает при несоответствии фактического уровня кислорода в крови и потребности миокарда в кислороде. Системная вирусная инфекция способна привести к увеличению кардиометаболического индекса, однако тяжелая пневмония или острый респираторный дистресс-синдром способствуют снижению уровня сатурации кислорода крови и развитию гипоксии тканей [127, 143, 69].

Осложнения коронавирусной инфекции со стороны сердца (инфаркт миокарда, миокардиты, кардиогенный шок, аритмии, ишемические проявления) приводят к снижению срАД за счет уменьшения сократимости миокарда: снижаются показатели индекса сократимости миокарда, индекса состояния инотропии и фракции выброса. Гипотония возникла у 50,4% пациентов в больнице и была обнаружена у 28,1%, 21,5% и 14,8% пациентов в течение первой, второй и третьей недели, соответственно [4, 143, 69]. Повреждение миокарда сердца также приводит к снижению ударного индекса.

Пациенты с COVID-19 испытывают притупление аппетита и чувства жажды, что приводит к водно-электролитным нарушениям и гипопроотеинемии. Данные изменения ведут к гиповолемии, то есть к снижению преднагрузки (конечный диастолической индекс).

В результате взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2 на клеточной поверхности эндотелиоцитов нарушается вазопротекторная функция фермента ACE2, ослабляется сосудосуживающее,

протротромботическое действие ангиотензина II [110, 143]. Таким образом, дилатация просвета сосудов приводит к уменьшению постнагрузки на сердце (ОПСС снижается). Однако, биологически активное вещество ангиотензин I продолжает циркулировать и накапливаться в кровеносном русле, в дальнейшем, при наличии «свободного» активного центра фермента ACE2, он конвертируется в ангиотензин II, который вызывает вазоконстрикцию артерий (увеличение ОПСС). В поддержании оптимального тонуса мышечной стенки сосудов основную роль также играет и норадреналин – под его действием происходит вазоконстрикция артериол, как за счет прямого воздействия на α -адренорецепторы (в начале болезни это носит компенсаторный характер с увеличением ОПСС и вазоспазмом малых артерий и прекапилляров), так и за счет активации каскада реакций аутокринной амплификации с формированием возможного цитокинового шторма. Через некоторое время происходит истощение симпатoadреналовой системы и возникает декомпенсация в виде стойкого расширения сосудов (ОПСС снижается, возникает вазоплегия) [73].

При COVID-19 повреждаются эндотелий – из-за прямого повреждающего действия вируса на эндотелий сосудов (тромбоваскулита) с образованием в дальнейшем тромбов и развитием тромбоэмболии мелких сосудов тканей, а также из-за связывания норадреналина с α_2 -адренорецепторами, активируются вторичные мессенджеры, которые способствуют агрегации тромбоцитов и тромбозам. Все эти факторы приводят к увеличению постнагрузки на сердце. В серии вскрытий 67 случаев COVID-19 было описано наличие сосудистых микротромбов во многих органах, особенно в легких (в 23/25 случаях), а также в головном мозге (в 6/20 случаях) [130].

У больных COVID-19 ЧСС умеренно повышается или снижается в зависимости от осложнений заболевания. Тахикардия присутствовала у 71,9% пациентов и была обнаружена у 62,8%, 45,4% и 35,5% пациентов с первой по третью неделю заболевания. Это произошло независимо от гипотензии и не могло быть объяснено наличием лихорадки. Тахикардия также присутствовала

у 38,8% пациентов при последующем наблюдении. Брадикардия возникла только у 14,9% пациентов как временное явление [69].

У пациентов с COVID-19 СИ отражает объем перфузионного кровотока крови и прямо пропорционально зависит от ударного индекса и ЧСС. Таким образом, СИ при снижении ударного индекса и увеличении ЧСС будет оставаться неизменным, так как увеличение ЧСС носит компенсаторный характер, физиологический смысл которого – сохранение СИ адекватной потреблению кислорода [4, 31]. Однако потребление кислорода снижается не только из-за микротромбозов, но и в результате развития митохондриальной недостаточности при COVID-19.

При COVID-19 отмечаются изменения со стороны системы крови – снижается количество клеток периферической (циркулирующей) крови, следовательно, уменьшается ее плотность и вязкость, однако значения гемодилуции минимальны, за счет снижения потребления жидкости больными (особенно это проявлялось у пожилых пациентов). Таким образом, незначительная гемодилуция не способна нивелировать увеличение описанной выше постнагрузки должным образом. Кроме того, что нарушается соотношение клеток белого (лимфопения в 48% случаев) и красного ростков (прогрессирующая эритропения) изменяются и биохимические показатели крови – снижается уровень гемоглобина и появляются патобиохимические молекулы: увеличиваются сердечные тропонины I/T (рисунок 1), NT-proBNP и BNP (натрийуретический пептид), показатели миоглобина, общей креатинкиназы (СК) и МВ-фракции креатинкиназы (СКМВ), лактатдегидрогеназы (LDH); повышается содержание в плазме D-димера и фибриногена [114].

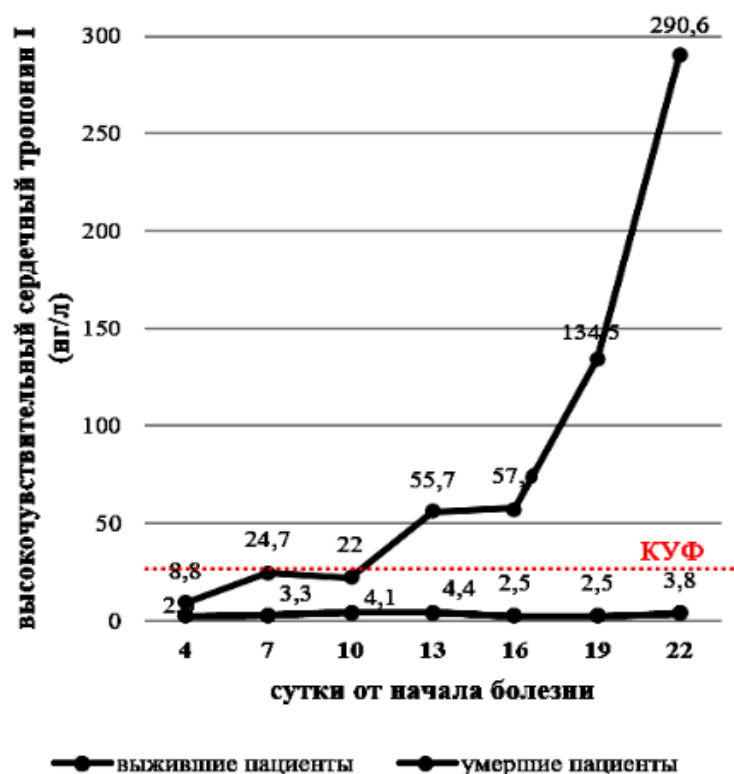


Рисунок 1. Временные изменения концентраций высокочувствительного сердечного тропонина I с начала заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Различия между выжившими и не выжившими были значительными для всех представленных временных точек. КУФ – критический уровень фермента обозначает верхний предел нормы [114]

Показатель сатурации артериальной крови SpO_2 , измеренный пульсоксиметром у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, как правило, снижается постепенно. У этих пациентов описывается своего рода «тихая гипоксия», наблюдается прогрессирующая гипоксемия, связанная с нормальным уровнем CO_2 . Нормокапния отражает нормальный газообмен в легких. Поскольку повышение CO_2 является основным датчиком респираторного дистресса, пациенты проявляют соответствующие респираторные симптомы только на более поздних стадиях, когда увеличивается CO_2 [96, 98, 114, 146]. PaO_2 – парциальное давление кислорода в плазме артериальной крови, которым иногда пренебрегают. В результате анализа данных DO_2I уменьшается, так как снижаются СИ и показатель Hb в крови у пациентов с коронавирусной инфекцией. SpO_2 постепенно падает и

таким образом тоже влияет на снижение показателя DO_2I . При этом ткани организма будут меньше получать кислорода из артериальной крови в результате возникшего микротромбоза в капиллярах и нарушений со стороны вегетативной нервной системы, которые выявляется у 50% выздоровевших пациентов [103, 105, 130, 143].

Таким образом инфекционный агент SARS-CoV2 обладает повреждающим действием, вызывая патологические изменения в легких, а также в миокарде и эндотелии сосудов. Повреждения миокарда и эндотелия приводят к изменению центральной и периферической гемодинамики. Эти изменения заключаются в ухудшении показателей сократимости миокарда, повышении постнагрузки на ранних стадиях заболевания, а на более поздних стадиях – снижении постнагрузки. Отмечается гиповолемия, гипогидратация – обуславливающая снижение перфузии (СИ), АДср, УИ, СИ, КДИ, УИРЛЖ. DO_2I , определяющий транспорт кислорода, – уменьшается не только за счет уменьшения СИ, но и за счет снижения гемоглобина и сатурации артериальной крови. Механизмы взаимоотношений динамики состояния микроциркуляции и системной гемодинамики при COVID-19 недостаточно изучены и легли в основу нашего исследования, поскольку раскрывают перспективы эффективной патогенетической терапии при тяжелом течении данной патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика групп больных COVID-19

Исследование выполнено в период с 2020 по 2021 год на базе моностанции для лечения больных коронавирусом в Государственном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 1» (ГУЗ «ГКБ № 1»). Утверждено протоколом локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, протокол № 107 от 27.01.2021 года.

Наблюдения проведены на 99 исследуемых, из них 34 больных среднетяжелого течения (возраст $63,1 \pm 13,2$ лет), 47 тяжелобольных ($61,3 \pm 14,4$ лет) и 18 человек составили контрольную группу (средний возраст $50,6 \pm 13,6$ лет). Анализ групп средней и тяжелой степени тяжести на наличие сопутствующей патологии выявил влияние сахарного диабета на тяжесть течения COVID-19 ($F=2,78$; $p=0,02$), при этом контрольная группа являлась сопоставимой (таблица 2). Ретроспективно произведен учет исхода заболевания у всех пациентов, таким образом выделены группы с неблагоприятным исходом (умершие) - 17 и благоприятным (выжившие) - 64. Группы для исследования в зависимости от исхода заболевания были сопоставимы по наличию сопутствующей патологии (таблица 3).

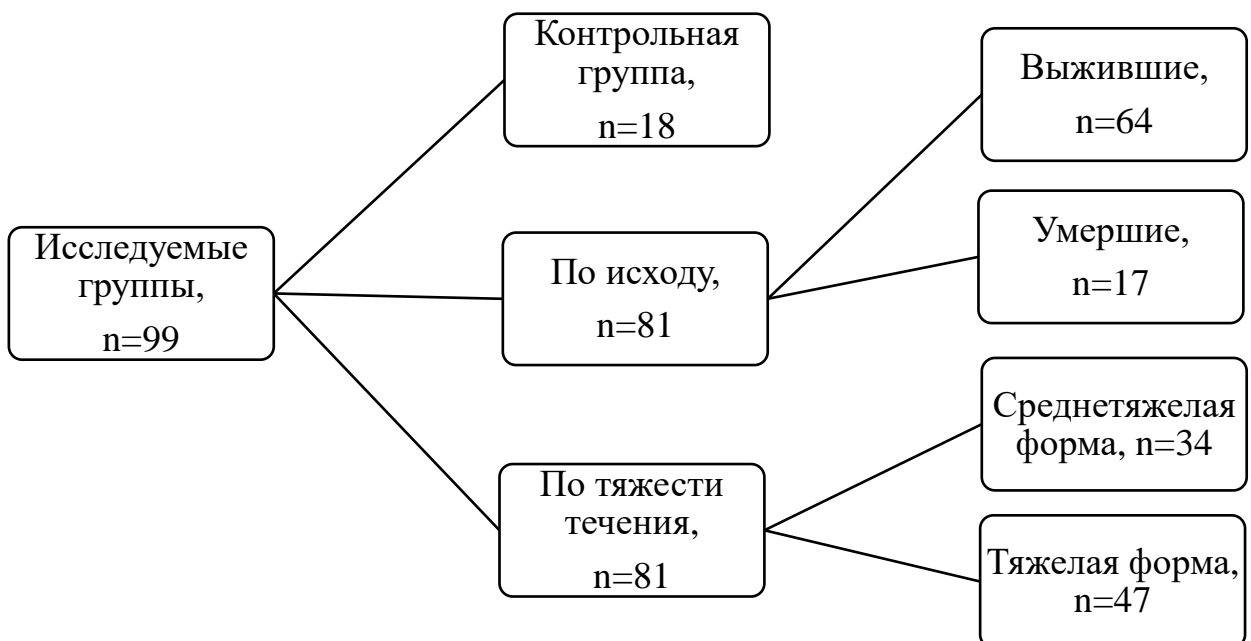


Рисунок 2. Распределение групп исследуемых

Критерии включения в исследование: Больные инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Критерии невключения в исследование: отказ от участия в исследовании, возраст моложе 40 и старше 80 лет, шок любого генеза, нестабильная гемодинамика, систолическое АД свыше 160 мм рт.ст., среднее АД менее 70 мм рт.ст., нарушения сердечного ритма, наличие онкологических или гематологических заболеваний, использование препаратов инотропного и вазопрессорного действия, спазмолитиков.

Критерии исключения из исследования: развитие тяжелой гипоксемии вследствие первичной сердечной недостаточности, развитие шока.

Группу контроля составили лица, сопоставимые по полу и возрасту, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Больные COVID-19 тяжелой степени не получали вазопрессорную терапию, были сопоставимы по частоте коморбидной патологии и тяжести полиорганной дисфункции. Тяжесть течения COVID-19 устанавливалась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Функциональные методы исследования применялись одномоментно, однократно, в раннюю респираторную фазу (7-14 сутки от начала заболевания).

Таблица 2

Распределение сопутствующей патологии у больных с разной степенью тяжести COVID-19

| Сопутствующая патология | Пациенты с COVID-19 | | Контрольная группа, n=18 | Тестовая статистика |
|--|---------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | | |
| Алиментарное конституциональное ожирение | 14 (41,2%) | 22 (46,8%) | 5 (27,8%) | $\chi^2=2,0$, df=2, p=0,37 |

| | | | | |
|--|------------|------------|-----------|-----------------------------------|
| Гипертоническая болезнь | 16 (47,1%) | 22 (46,8%) | 4 (22,2%) | $\chi^2=3,9$, df=2, p=0,14 |
| Нарушение ритма | 1 (2,9%) | 2 (4,3%) | 0 (0,0%) | $\chi^2=1,3$, df=2, p=0,52 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 5 (14,7%) | 10 (21,3%) | 1 (5,6%) | $\chi^2=2,8$, df=2, p=0,25 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 3 (8,8%) | 5 (10,6%) | 0 (0,0%) | $\chi^2=3,4$, df=2, p=0,18 |
| Сахарный диабет | 2 (5,9%) | 13 (27,7%) | 1 (5,6%) | $\chi^2=9,2$, df=2, p=0,01 |
| Хроническая болезнь почек | 3 (8,8%) | 2 (4,3%) | 0 (0,0%) | $\chi^2=2,8$, df=2, p=0,25 |

Примечание:

χ^2 –Критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие

p– Статистическая значимость относительного риска

Таблица 3

Распределение сопутствующей патологии у больных COVID-19 в зависимости от исхода

| Сопутствующая патология | Пациенты с COVID-19 | | Тестовая статистика |
|--|---------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| | Клиническое выздоровление, n=64 | Летальный исход, n=17 | |
| Алиментарное конституциональное ожирение | 30 (46,9%) | 6 (35,3%) | $\chi^2=0,34$, df=1, p=0,56 |
| Гипертоническая болезнь | 31 (48,4%) | 7 (41,2%) | $\chi^2=0,07$, df=1, p=0,08 |
| Нарушение ритма | 2 (3,1%) | 1 (5,9%) | F=0,5, p=0,51 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 10 (15,6%) | 5 (29,4%) | F=1,3, p=0,29 |

| | | | |
|--|------------|-----------|------------------|
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 6 (9,4%) | 2 (11,8%) | F=0,3, p=0,67 |
| Сахарный диабет | 11 (17,2%) | 4 (23,5%) | F=0,6, p=0,51 |
| Хроническая болезнь почек | 5 (7,8%) | 0 (0,0%) | F=0,4, p=0,58 |

Примечание:

χ^2 –Критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность

F– Точный критерий Фишера

p– Статистическая значимость относительного риска

Все проводимые мероприятия осуществлялись с согласия включенных в исследование и соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266. Проведение исследований одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия минздрава РФ (протокол №102 от 15.05.2020).

Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» и локальными протоколами лечения. Применялась противовирусная и антибактериальная терапия. Назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки или постоянная в/в инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) со стартовой скоростью 1000 ЕД/ч с последующей коррекцией скорости введения на основании показателей коагулограммы. Респираторная терапия включала ингаляции увлажненного кислорода, неинвазивную ИВЛ. Симптоматическая терапия заключалась в

коррекции гликемии, введении жаропонижающих препаратов, нутритивной поддержке и сохранении водно-электролитного баланса.

2.2 Методы исследования микроциркуляции

Микроциркуляцию и вариабельность сердечного ритма (BCP) изучали с помощью аппарата mDLS (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel, Elfi-Tech) и использования оригинального алгоритмического подхода. Оценка микрокровотока основывалась на методике лазерной доплеровской флоуметрии. Использована методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев крови. Для оценки характеристик BCP применялся метод фотоплетизмографии (ФПГ). Из пульсовой компоненты mDLS сигнала извлекалась информация о вариабельности RR интервалов, и рассчитывались BCP индикаторы. Измерения производились в течение 5 мин.

Использованы следующие временные показатели: HR (Heart Rate) – частота сердечных сокращений (ЧСС) [уд/мин]; SDNN (Standard Deviation of RR intervals) – стандартное отклонение всех интервалов RR [мсек] (отражает все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность); SDSD – стандартное отклонение разностей между смежными интервалами (представляет вариабельность в коротких интервалах времени); RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей RR интервалов [мсек] (относится к изменениям в краткосрочном периоде и отражает отклонения в тоне автономной нервной системы, которые преимущественно являются вагус-опосредованными); MAD (Median Absolute Deviation) – абсолютное отклонение медианы (используется для оценки качества исследуемого сигнала по наличию выбросов, т.е. экстремальных значений).

Частотный анализ представлен индексами: PWR – общая мощность колебаний во всех частотных диапазонах; LF – мощность в диапазоне низких частот (0.04-0.15 Hz), обусловлена активностью симпатического отдела и отражает время задержки барорефлекторной петли; HF – мощность в

диапазоне высоких частот (0.16-0.5 Hz) связана с дыхательными движениями и главным образом обусловлена вагусной активностью; PWR – сумма низкочастотной LF и высокочастотной компонент HF; LF/HF – отношение мощностей (отражает общий симпатовагусный баланс).

Поток динамического рассеяния интегрируется программным обеспечением в формате частотных гемодинамических индексов (Hemodynamic Indexes – HI) (таблица 4).

Таблица 4

Параметры формирования гемодинамических индексов

| Показатель | Диапазон спекловых флуктуаций, Гц | Описание источника |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---|
| ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ (HI) | | |
| HI | 1 – 24000 | Общая динамика скоростных процессов межслоевого сдвига в исследуемой области |
| HI1 | 1 – 300 | Функциональный пул линейного межслоевого сдвига низкой скорости. Вклад вносят сосуды большего диаметра с медленным потоком и высокой вязкостью. Низкие скорости сдвига уменьшают активацию молекулярных и рецепторных структур, включенных в поток. Одновременно усиливаются процессы агрегации форменных элементов крови |
| HI2 | 300 – 3000 | Промежуточный функциональный скоростной пул |
| HI3 | 3000 – 24000 | Функциональный пул линейного межслоевого сдвига высокой скорости. Вклад вносят сосуды малого диаметра с быстрым потоком и низкой |

| | | |
|---|--------------|--|
| | | вязкостью. Высокие скорости сдвига усиливают активацию молекулярных и рецепторных структур, включенных в поток. Одновременно быстрый сдвиг препятствует агрегации форменных элементов |
| ОСЦИЛЛЯТОРНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ (ОНИ) | | |
| Активные механизмы модуляции | | |
| ENDOT (E) | 0,005 - 0,01 | Колебания потока, обусловленные функционированием эндотелия. Показывают состояние нутритивного статуса, а также гуморально-метаболических влияний |
| NEUR (N) | 0,01 - 0,05 | Колебания потока, связанные с симпатическими адренергическими влияниями на гладкомышечную ткань артериол и артериоларных участков артериоло-венулярных анастомозов |
| MAYER (M) | 0,05 - 0,2 | Колебания потока, связанные с состоянием тонуса мышц прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное звено микроциркуляторного русла. Миогенный тонус прекапиллярных сфинктеров и метартериол находится в обратной зависимости с амплитудой осцилляций (колебаний) миогенного спектра |
| Пассивные механизмы модуляции | | |
| RESP (R) | 0,2 - 0,6 | Ассоциированы со снижением градиента артериовенозного давления. Колебания потока, обусловленные распространением в микрососуды волн перепадов давления в венозном русле. Связаны |

| | | |
|-----------|---------|--|
| | | с дыхательными экскурсиями (12-36/мин.). Локализация в микроциркуляции – вены. Усиление колебаний свидетельствует об ухудшении венозного оттока, увеличении в веноулярном звене объема крови, уменьшении давления микроциркуляции |
| PULSE (P) | 0,7 - 4 | Оценивается в диапазоне пульсовых колебаний (42-240/мин.). Определяется притоком в микроциркуляторное русло крови от артерий, является показателем, который зависит от состояния тонуса резистивных сосудов. Увеличение амплитуды волны может наблюдаться в результате снижения эластичности сосудистой стенки |

Частотный спектр формируется быстрым преобразованием Фурье и делится на 3 основных диапазона. Ширина полосы (1-300, 300-3000, 3000-24000 Гц) выбирается из соображений приблизительного равенства магнитуд колебаний в усредненной спекл-модели кровотока. В каждом частотном диапазоне рассчитывается мощность (магнитуда), ассоциируемая с количеством движущихся эритроцитов в соответствующем диапазоне скоростей сдвига. Таким образом базовые гемодинамические индексы представляют некоторый функциональный пул микрососудистого русла. Гемодинамический индекс НИ определялся как интенсивность колебаний (спекловых вспышек) отраженного лазерного излучения в полосе частот, соответствующей объему движения крови с определенной скоростью сдвига.

Под термином «функциональный пул» понимается сумма всех межслоевых взаимодействий с близкой скоростью сдвига, происходящих в некоторой группе сосудов различного калибра в исследуемой области. Однако, основным объединяющим в пул фактором является не скорость сдвига, а результаты механической и механорецепторной стимуляции процессов в

сосудистом русле и эндотелии, определяемые пороговой величиной этой скорости.

Нами дополнительно введены относительные индексы $RHI1$ - $RHI3$ (Relative Hemodynamic Indexes), обозначающие нормированный вклад каждой компоненты в общие динамические процессы: $RHI1 = HI1/(HI1+HI2+HI3)$, $RHI2 = HI2/(HI1+HI2+HI3)$, $RHI3 = HI3/(HI1+HI2+HI3)$.

Для оценки тенденций перераспределения кровотока между быстрыми и медленными процессами введен показатель отношения ($HI1/HI3$ или $RHI1/RHI3$).

Внутри каждого базового HI диапазона вейвлет-разложением выделяются медленные и сверхмедленные колебания слоев кровотока, вызванные влиянием дополнительных причин – осцилляторные гемодинамические индексы (Oscillatory Hemodynamic Indexes – ОИИ) (таблица 2.2). Спектр каждого базового диапазона разделен на 5 компонентов: активность сердца (PULSE), активность дыхания (RESP), миогенная активность сосудов (MAYER), нейрогенная (симпатическая) активность (NEUR) и эндотелиальная активность (ENDOT). Предполагается, что эти 5 различных компонентов представляют собой специфические факторы, влияющие на колебания системного кровотока [152].

2.3 Методы исследования макрогемодинамики

Регистрация параметров гемодинамики выполнялась неинвазивным методом объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппаратно-программного комплекса КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия). Регистрировались следующие группы параметров: показатели динамики артериального давления (скорость пульсового артериального давления (СКАДп), среднего АД (СрАД), систолического (САД), диастолического (ДАД), бокового (БАД), пульсового (АДп) и ударного (АДуд) АД.), параметры сердечной деятельности (показатели сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ), пульса, ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ), объемная скорость выброса (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) и расход энергии

(РЭ) на 1л СВ в 1 минуту), маркеры состояния сосудистого тонуса (скорость линейного кровотока (СКлин), скорость пульсовой волны (СПВ), общее периферическое (ОПСС) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), податливость сосудистой системы (ПСС), показатель функционального состояния сосудистой стенки (ФС)).

2.4 Исследование лабораторных маркеров гемодинамики

Производился забор венозной крови у больных COVID-19, центрифугирование и заморозка плазмы до лабораторного исследования. Методом ИФА определяли содержание эндотелина-1, мозгового натрийуретический пептид (BNP), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (EnzymeLinked Immunosorbent Assay Kit; Elisa CloudClone). Количество нитритов NO_2 и нитратов NO_3 определяли методом, основанным на ферментном превращении нитрата в нитрит. Реакция регистрировала колориметрическую концентрацию нитрита по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса (набор Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit; Elisa Cloud-Clon).

2.5 Статистическая обработка

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [111]. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения двух исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Манна-Уитни (U). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым [25]. Оценка статистической значимости различий номинальных значений проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Спирмена. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения

полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10, для сравнения двух независимых групп номинальных данных используется критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 5, для сравнения двух независимых групп номинальных данных используется точный критерий Фишера. Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала [26, 27]. Для определения вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от значений значимых параметров использовалась бинарная логистическая регрессия. Статистически значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Диагностическая и прогностическая ценность моделей и нейронных сетей определялась путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [28]. Корреляционная связь при значении r Спирмена менее 0,3 считалась слабой, 0,3-0,7 средней силы и более 0,7 – сильной. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка состояния гемодинамики при COVID-19

3.1.1 Показатели системной гемодинамики в зависимости от исхода COVID-19

Несомненный интерес представляют механизмы и значение изменения параметров системной гемодинамики в зависимости от исхода COVID-19. Патология кровообращения является важным звеном танатогенеза данного заболевания.

В таблицах 5-7 представлены зарегистрированные нами изменения во всех трех группах показателей объемной компрессионной осциллометрии: параметров артериального давления, сердечной деятельности и периферического сосудистого сопротивления.

При оценке макрогомодинамических показателей, представленных в таблице 4 выявлено, что срАД больше на 18% в первой группе (выживших) (90 [78; 98] мм рт.ст. против 74 [72; 78] мм рт.ст. во второй (летальный исход) ($p=0,017$)) и СКАДп больше на 26% в первой группе (288 [243; 317] мм рт.ст./с против 212 [200; 264] мм рт.ст./с второй группы ($p=0,022$)).

Статистически значимой разницы показателей САД, ДАД, БАД, АДп, АДуд блока параметров артериального давления между группами пациентов не отмечено.

Таким образом, при анализе параметров артериального давления в зависимости от исхода COVID-19 выявлена разница показателя среднего артериального давления и скорости пульсового артериального давления, свидетельствующая о компенсаторном потенциале насосной функции сердца у больных с благоприятным исходом лечения.

Показатели артериального давления у больных в зависимости от исхода COVID-19

| Показатель | Пациенты с COVID-19 | | p |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------|-------|
| | Клиническое выздоровление, n=64 | Летальный исход, n=17 | |
| САД, мм рт.ст. | 128 [108; 134] | 116 [101; 126] | 0,28 |
| ДАД, мм рт.ст. | 74 [62; 79] | 70 [69; 72] | 0,60 |
| БАД, мм рт.ст. | 112 [99; 127] | 100 [90; 103] | 0,11 |
| СрАД, мм рт.ст. | 90 [78; 98] | 74 [72; 78] | 0,017 |
| АДп, мм рт.ст. | 50 [41; 58] | 48 [41; 52] | 0,50 |
| СКАДп, мм рт.ст./с | 288 [243; 317] | 212 [200; 264] | 0,022 |
| АДуд, мм рт.ст. | 23 [20; 28] | 25 [18; 34,] | 0,71 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию "Wilcoxon rank sum test".

При анализе блока параметров сердечной деятельности, представленных в таблице 6 выявлено, что у пациентов с COVID-19 с неблагоприятным исходом показатель УО меньше на 29% (55,0 [50,5; 69,0] мл) ($p=0,013$), чем у группы пациентов с клиническим выздоровлением (77 [66,5; 93,0] мл). УИ также меньше в группе пациентов с летальным исходом (29,5 [26,2; 36,8] мл/м²) на 31%, чем у выживших (43,0 [38,0; 55,5] мл/м²) ($p=0,004$).

Также установлено, что показатель ОСВ меньше у умерших (186 [160; 204] мл/с) на 17%, чем в группе выживших (224 [207; 245] мл/с) ($p=0,043$). Показатель МСЛЖ у лиц с летальным исходом (1,8 [1,6; 2,0] Вт) меньше на 38%, чем в группе пациентов с клиническим выздоровлением (2,9 [2,2; 3,5] Вт) ($p=0,013$). Показатель РЭ также меньше в группе с летальным исходом (9,7 [9,6; 10,3] л) на 19%, чем у выживших (12,0 [10,4; 12,8] л) ($p=0,018$).

Таким образом, при неблагоприятном течении COVID-19 статистически значимо снижаются показатели ударного объема (на 29%), ударного индекса (на 31%), объемной скорости выброса (на 17%), мощности сокращения левого желудочка (на 38%) и расхода энергии (на 19%), что позволяет заключить о снижении эффективности работы миокарда у пациентов группы неблагоприятного исхода.

Таблица 6

Показатели сердечной деятельности у больных в зависимости от исхода COVID-19

| Показатель | Пациенты с COVID-19 | | p |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------|
| | Клиническое выздоровление, n=64 | Летальный исход, n=17 | |
| СВ, л/мин | 5,6 [4,8; 6,5] | 4,8 [4,5; 5,4] | 0,20 |
| СИ, л/(мин×м ²) | 3,4 [2,8; 3,7] | 2,8 [2,5; 3,0] | 0,087 |
| УО, мл | 77,0 [66,5; 93,0] | 55,0 [50,5; 69,0] | 0,013 |
| УИ, мл/м ² | 43,0 [38,0; 55,5] | 29,5 [26,2; 36,8] | 0,004 |
| ОСВ, мл/с | 224,0 [207,0; 245,0] | 186,0 [160,0; 204,0] | 0,043 |
| МСЛЖ, Вт | 2,9 [2,2; 3,5] | 1,8 [1,6; 2,0] | 0,013 |
| РЭ, л | 12,0 [10,4; 12,8] | 9,7 [9,6; 10,3] | 0,018 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию "Wilcoxon rank sum test".

Исследование сосудистых показателей, выявленных у обследованных пациентов с COVID-19 представлены в таблице 7. При исследовании сосудистых параметров макрогемодинамики обследуемых показатель СПВ (1010 [940; 1130] см/с) у выживших больше на 17% (p=0,0003), чем у умерших (843 [792; 866] см/с), (p=0,0003).

При этом у выживших пациентов с COVID-19 относительно умерших не регистрировалось разницы показателей СКлин, ПСС, ОПСС, УПСС и ФС.

Данный блок исследования выявил, что скорость пульсовой волны в группе с летальным исходом меньше на 17%.

Таблица 7

Изменение сосудистых показателей у больных в зависимости от исхода COVID-19

| Показатель | Пациенты с COVID-19 | | P |
|--|---------------------------------|-------------------------|--------|
| | Клиническое выздоровление, n=64 | Летальный исход, n=17 | |
| СКлин, см/с | 36,0 [31,0; 43,0] | 40,0 [36,0; 43,0] | 0,67 |
| СПВ, см/с | 1010,0 [940,0; 1130,0] | 843,0 [792,0; 866,0] | 0,0003 |
| ПСС, мл/мм рт. ст. | 1,5 [1,1; 1,7] | 1,4 [1,0; 1,6] | 0,49 |
| ОПСС, дин×с/см ⁵ | 1230,0 [1160,0; 1320,0] | 1200,0 [1090,0; 1300,0] | 0,56 |
| УПСС, мм рт. ст./л (мин×м ²) | 27,0 [26,0; 29,0] | 28,0 [25,0; 30,0] | 0,80 |
| ФС | 0,6 [0,4; 0,7] | 0,4 [0,3; 0,5] | 0,086 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию "Wilcoxon rank sum test".

Исходя из полученных данных, произведена оценка относительных шансов. Шансы неблагоприятного исхода повышаются при среднем артериальном давлении ниже 75,5 мм рт. ст. (ОШ=5,42[95% ДИ 1,71–17,16], p=0,002), скорости пульсового артериального давления менее 211,5 мм рт.ст./с (ОШ =4,44[95% ДИ 1,25–15,77], p=0,015), ударном объеме ниже 57,5 мл (ОШ =5,7[95% ДИ 1,64–19,79], p=0,003), ударном индексе менее 30,5 мл/м² (ОШ =6,44[95% ДИ 1,67–24,83], p=0,003), объемной скорости выброса менее 186,6 мл/с (ОШ=6,22[95% ДИ 1,86–20,79], p=0,001), мощности сокращения левого желудочка менее 2,05 Вт (ОШ=6,88[95% ДИ 2,15–22,04], p<0,001), расходе энергии менее 10,05 л (ОШ=5,42[95% ДИ 1,71–17,16], p=0,002).

Следовательно, у пациентов группы неблагоприятного исхода снижалась эффективность работы миокарда, что косвенно свидетельствовало о возможности неблагоприятного влияния системного воспаления на функцию кардиомиоцитов.

3.1.2 Анализ состояния системной гемодинамики в зависимости от степени тяжести течения COVID-19

Изменение показателей состояния системной гемодинамики представлены в таблице 8. В результате оценки гемодинамических показателей установлено, что САД и СПВ у пациентов со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции меньше относительно контрольной группы на 9,8% ($p=0,019$) и 12,2% ($p=0,008$) соответственно, причем у больных с тяжелой формой COVID-19 разница этих параметров относительно контроля не выявлялась. Одновременно показатель АДп оказался ниже у больных со среднетяжелой формой COVID-19 на 23,9% ($p<0,001$) и 19,2% ($p=0,0017$), чем у здоровых обследуемых и больных с тяжелой формой, соответственно, причем достоверной разницы параметра по клиническому течению также не выявлено. Тем не менее, значение УО при тяжелой степени COVID-19 на 18,2% больше ($p=0,036$), чем при среднетяжелой.

Установлено, что у пациентов со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции показатели СКАДп на 19,3%, ($p<0,001$) и АДуд на 25,5% ($p=0,003$) меньше значений контрольной группы, а при тяжелой форме – на 16,2% ($p=0,018$) и 18,5% ($p=0,026$).

Выявлено, что у пациентов с тяжелой формой заболевания значение МСЛЖ на 21,7% ($p=0,021$) ниже, чем у здоровых лиц, а ОПСС на 8,3% ($p=0,015$) меньше, чем у больных группы со среднетяжелого течения.

Таким образом, установлено, что при среднетяжелой форме COVID-19 относительно здоровых лиц снижалось значение среднего, пульсового и ударного артериального давления, а также скорости пульсовой волны. В случае тяжелого течения COVID-19, относительно пациентов со среднетяжелым

течением, выше ударный объем, при этом меньше общее периферическое сопротивление сосудов.

Таблица 8

Изменение показателей сердечной деятельности у больных COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания

| Показатель | Контроль, n=18 | Пациенты с COVID-19 | | p |
|-----------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------|---|
| | | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| САД, мм рт.ст. | 124,2 ± 10,6 | 112,0 ± 16,9 | 120,0 ± 17,6 | p ₁ =0,019, p ₂ =0,330, p ₃ =0,120 |
| АДп, мм рт.ст. | 51,1 ± 3,4 | 39,4 ± 12,4 | 48,8 ± 12,5 | p ₁ =0,001, p ₂ =0,359, p ₃ =0,017 |
| СКАДп, мм рт.ст./с. | 323,2 ± 71,2 | 261,0 ± 53,9 | 271,0 ± 55,8 | p ₁ =0,010, p ₂ =0,018, p ₃ =0,540 |
| АДуд, мм рт.ст. | 29,8 ± 8,1 | 22,2 ± 4,7 | 24,3 ± 6,1 | p ₁ =0,003, p ₂ =0,026, p ₃ =0,240 |
| СВ, л/мин | 5,2 ± 0,9 | 5,1 ± 0,9 | 5,6 ± 1,0 | p ₁ =0,634, p ₂ =0,244, p ₃ =0,089 |
| УО, мл | 71,4 ± 20,1 | 64,4 ± 13,8 | 76,1 ± 19,4 | p ₁ =0,266, p ₂ =0,461, p ₃ =0,036 |
| УИ, мл/м ² | 38,3 ± 7,2 | 37,5 ± 8,17 | 42,8 ± 10,7 | p ₁ =0,771, p ₂ =0,107, p ₃ =0,088 |
| МСЛЖ, Вт | 2,2 ± 0,6 | 2,2 ± 0,7 | 2,8 ± 1,1 | p ₁ =0,931, p ₂ =0,021, p ₃ =0,052 |
| СПВ, см/с | 1040,0 ± 125,0 | 913,0 ± 127,0 | 971,0 ± 144,0 | p ₁ =0,008, p ₂ =0,108, p ₃ =0,180 |
| ОПСС, дин×с/см ⁵ | 1306,0 ± 255,0 | 1320,0 ± 149,0 | 1210,0 ± 139,0 | p ₁ =0,853, p ₂ =0,182, p ₃ =0,015 |

Представление данных M ± SD.

Сравнение групп по критерию "t tests with pooled SD".

Достоверность разницы:

p₁ - контроль и средняя степень;

p₂ - контроль и тяжелая степень;

p₃ – средняя степень и тяжелая степень

Исходя из полученных данных, произведена оценка относительных шансов ключевых показателей. Шансы на течение COVID-19 в тяжелой форме повышаются при ударном объеме более 89 мл (ОШ=8,2[95% ДИ 2,08–32,33], p=0,001), и общем периферическом сопротивлении сосудов менее 1251,5 дин×с/см⁵ (ОШ=11,52[95% ДИ 2,9–45,8], p<0,001). Подобные изменения у пациентов в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 могут отражать функциональное состояние миокарда, что соответствует концепции септической кардиомиопатии на фоне чрезмерного системного воспаления («цитокинового шторма»).

3.2 Оценка вариабельности ритма сердца при COVID-19

В таблице 9 представлены результаты исследования вариабельности сердечного ритма. Установлено, что частота сердечного ритма у включенных в исследование больных COVID-19 существенно не отличалась от нормы. При этом у пациентов обеих исследуемых групп наблюдается снижение в 2 раза показателей SDD, RMSSD и абсолютного отклонения медианы – MAD.

Показатели SDNN у среднетяжелых (70,0 [36,9; 95,2]) и тяжелобольных (59,8 [41,6; 104,0]) в 2 раза ниже контроля (145,0 [94,9; 164,0]) (p<0,0001). Также выявлено снижение SDD у среднетяжелых (71,3 [22,8; 90,3]) на 36,9% (p<0,0001) и тяжелобольных (57,1 [34,3; 96,8]) на 49,5% (p<0,0001), относительно здоровых людей (113,0 [82,1; 123,0]). Параметр RMSSD у больных со среднетяжелой формой (97,5 [29,9; 12,2]) на 42% (p<0,0001) меньше и у тяжелобольных (78,9 [42,3; 140,0]) на 53% (p<0,0001) меньше контроля (168,0 [105,0; 189,0]). Кроме того, показатель MAD снижен у среднетяжелых больных (35 [15; 50]) на 51,7% (p<0,0004) и у тяжелобольных (25 [20; 35]) на 65,5% (p<0,0001) относительно здоровых лиц (73 [33; 125]).

Выявлено, что показатель PWR у среднетяжелых больных (1140 [417; 3140]) меньше относительно здоровых лиц на 83,5% ($p < 0,0001$) и у тяжелобольных (992 [563; 1990]) на 85,6% ($p < 0,0001$). Одновременно значение LF в контрольной группе (2260 [866; 3810]) больше, чем у среднетяжелых больных (302 [126; 456]) на 86,6% ($p < 0,0001$) и тяжелобольных (229 [102; 496]) на 89,9% ($p < 0,0001$). Показатель HF в контрольной группе (3780 [1660; 5710]) больше, чем у среднетяжелых больных (666 [99; 1970]) на 82,4% ($p < 0,0001$) и у тяжелобольных 577 [166; 1070] на 84,7% ($p < 0,0001$).

Вместе с тем, существенных отличий в величинах, HR и LF/HF между группами больных COVID-19 разной степени тяжести не обнаружено.

Таблица 9

Вариабельность сердечного ритма у больных среднетяжелой и тяжелой степенью течения COVID-19

| Исследуемые показатели | Контроль, n=18 | Пациенты с COVID-19 | | p |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|--|
| | | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| HR | 86,6 [75,0; 98,5] | 79,4 [73,7; 86,6] | 83,1 [69,3; 93,4] | $p_1=0,33$, $p_2=0,44$, $p_3=0,74$ |
| SDNN | 145,0 [94,9; 164,0] | 70,0 [36,9; 95,2] | 59,8 [41,6; 104,0] | $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3=0,57$ |
| SDSD | 113,0 [82,1; 123,0] | 71,3 [22,8; 90,3] | 57,1 [34,3; 96,8] | $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3=0,34$ |
| RMSSD | 168,0 [105,0; 189,0] | 97,5 [29,9; 122,0] | 78,9 [42,3; 140,0] | $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3=0,38$ |
| MAD | 73,0 [33,0; 125,0] | 35,0 [15,0; 50,0] | 25,0 [20,0; 35,0] | $p_1 < 0,0004$, $p_2 < 0,0001$, $p_3=0,41$ |
| PWR | 6910,0 [3280,0; 11100,0] | 1140,0 [417,0; 3140,0] | 992,0 [563,0; 1990,0] | $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3=0,77$ |

| | | | | |
|-------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|--|
| LF | 2260,0 [866,0; 3810,0] | 302,0 [126,0; 456,0] | 229,0 [102,0; 496,0] | $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,72$ |
| HF | 3780,0 [1660,0; 5710,0] | 666,0 [99,0; 1970,0] | 577,0 [166,0; 1070,0] | $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,83$ |
| LF/HF | 0,6 [0,5; 0,8] | 0,5 [0,4; 1,1] | 0,5 [0,4; 1,0] | $p_1 = 0,95$, $p_2 = 0,71$, $p_3 = 0,95$ |

Примечание: Представление данных Me [P25; P75]. Сравнение групп по критерию "Wilcoxon rank sum test".

p_1 – контроль и среднетяжелые пациенты;

p_2 – контроль и тяжелые больные;

p_3 – среднетяжелые и тяжелые пациенты;

Поправка на множественное сравнение "Hommel (1988)".

Применение ROC-анализа не выявило предикторы исхода COVID-19 среди изученных параметров variability сердечного ритма. Из всех исследуемых показателей лишь HR соответствовал необходимой значимости (76,5% [63,8-89,2]), что следует расценивать, как приемлемый результат (рисунок 3). Возможно, низкая прогностическая ценность ВСР связана с тем, что исследования проводились однократно.

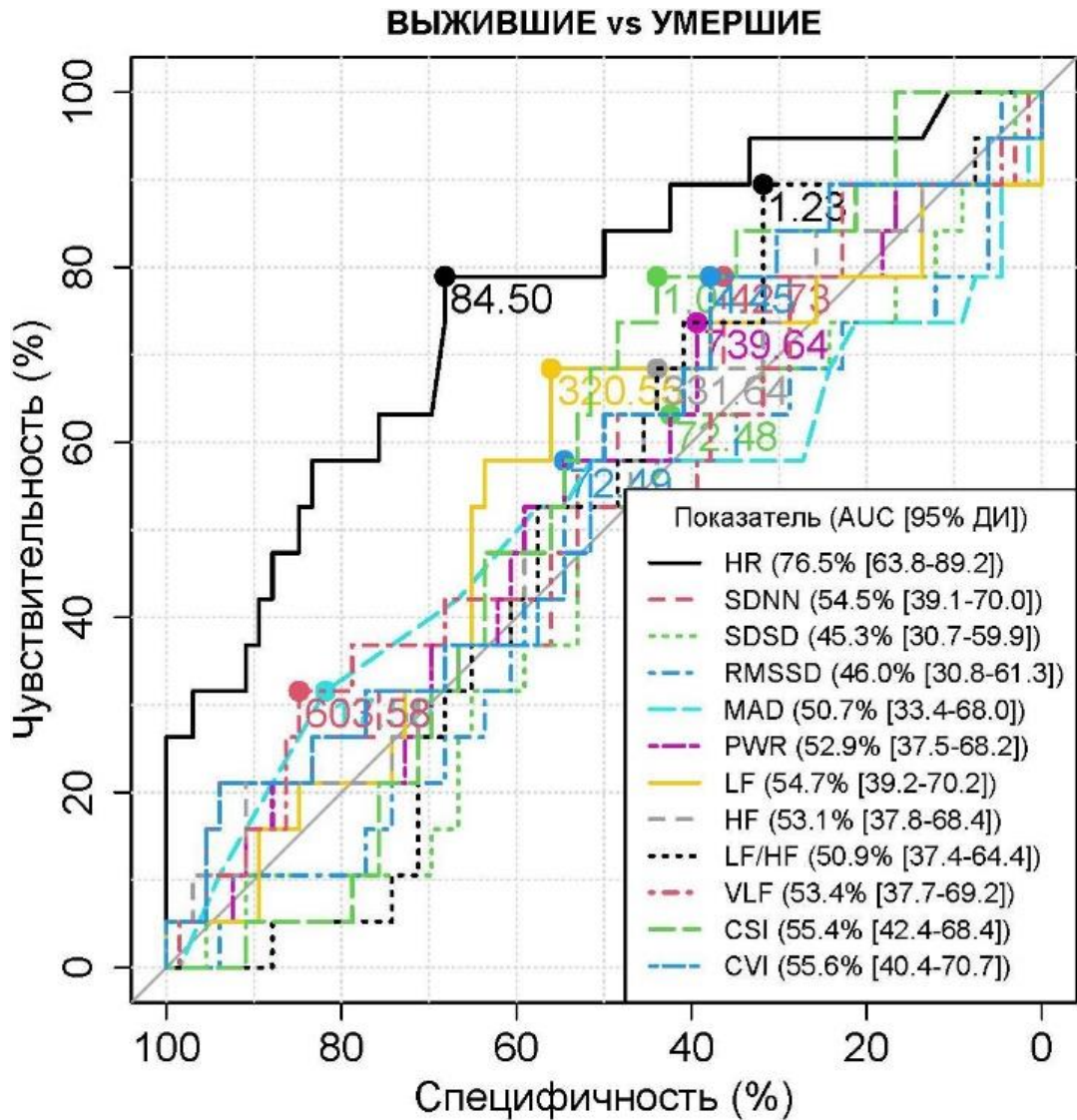


Рисунок 3. Результаты ROC анализа исходов по показателям вариабельности сердечного ритма

3.3 Состояние микроциркуляции при COVID-19.

3.3.1 Оценка состояния микроциркуляции в зависимости от исхода COVID-19

Микроциркуляторные отклонения, как правило, связаны с существенными нарушениями системного кровотока, регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности. На следующем этапе исследования мы изучали состояние микроциркуляции в зависимости от исхода COVID-19, результаты которого представлены в таблице 10. Наши наблюдения показали, что у выживших и больных, у которых заболевание закончилось летальным исходом, отсутствовала разница в гемодинамических индексах HI1 и HI2. В то

же время гемодинамический индекс HI_3 был снижен на 35% у умерших ($p=0,021$).

Установлено, что в группе с летальным исходом относительно выживших соотношение HI_1/HI_3 было выше на 48% (2,27 [1,39; 3,00] vs 1,53 [1,03; 2,18], $p=0,024$); показатель RHI_1 превышал на 17% (0,41 [0,33; 0,48]) vs 0,35 [0,31; 0,41]), $p=0,023$), а RHI_3 был меньше на 13% (0,20 [0,16; 0,23] vs 0,23 [0,19; 0,28], $p=0,046$), соответственно.

Таблица 10

Состояние гемодинамических показателей микроциркуляции у больных в зависимости от исхода COVID-19

| Исследуемые показатели | Пациенты с COVID-19 | | p |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------|-------|
| | Клиническое выздоровление, n=64 | Летальный исход, n=17 | |
| HI_1 | 1240,00 [1110,00; 1440,00] | 1280,00 [1120,00; 1420,00] | 0,97 |
| HI_2 | 1600,00 [1360,00; 1870,00] | 1570,00 [964,00; 1770,00] | 0,28 |
| HI_3 | 901,00 [620,00; 1220,00] | 589,00 [363,00; 905,00] | 0,021 |
| HI_1/HI_3 | 1,53 [1,03; 2,18] | 2,27 [1,39; 3,00] | 0,024 |
| RHI_1 | 0,35 [0,31; 0,41] | 0,41 [0,33; 0,48] | 0,023 |
| RHI_2 | 0,41 [0,39; 0,43] | 0,41 [0,39; 0,43] | 0,89 |
| RHI_3 | 0,23 [0,19; 0,28] | 0,20 [0,16; 0,23] | 0,046 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

Анализ выявил, что шансы летального исхода COVID-19 возрастают с уменьшением гемодинамического индекса HI_3 менее 401,23 (ОШ=4,03[95% ДИ 1,06–15,38], $p=0,03$), индекса RHI_3 менее 0,1725 (ОШ=6,88[95% ДИ 2,15–

22,04], $p < 0,001$), с одновременным увеличением показателя $RH1$ более 0,411 (ОШ=5,5[95% ДИ 1,05–8,61], $p=0,045$) и соотношения гемодинамических индексов $NI1/NI3$ более 2,33 (ОШ=5,5[95% ДИ 1,75–17,27], $p=0,002$).

При неблагоприятном исходе COVID-19 регистрируется перераспределение микрокровотока из артериального сегмента в венозный, вероятно, на фоне декомпенсации сердечной недостаточности и снижения венозного возврата, а также за счет применения ИВЛ с опцией сопротивления выдоху, что ограничивало работу «грудной помпы».

3.3.2 Оценка состояния микроциркуляции в зависимости от тяжести течения COVID-19

Существует мнение, что по мере усугубления тяжести клинического течения COVID-19, прогрессивно ухудшаются показатели микроциркуляции [32]. Наши наблюдения продемонстрировали, что большинство показателей микроциркуляции при COVID-19 не имели статистически значимых различий в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Однако, при среднетяжелой форме показатель $RH1$ составил 0,39 [0,37; 0,44] Гц и был больше на 10,3%, чем при тяжелой форме 0,35[0,32; 0,44] Гц ($p=0,021$), при этом значение $RH3$ в группе тяжелого течения 0,22 [0,17; 0,28] Гц больше на 15,8%, чем в группе среднетяжелого течения 0,19 [0,17; 0,21] Гц ($p=0,021$). Показатель PULSE2 превышал таковой на 4,1% в группе тяжелого течения 0,76 Гц [0,71; 0,81] в сравнении с группой пациентов среднетяжелой формой 0,73 [0,69; 0,77] Гц ($p=0,048$) (таблица 11).

Состояние микроциркуляции в зависимости от тяжести течения COVID-19

| Показатели (Гц) | Пациенты с COVID-19 | | | | | Тестовая статистика | | |
|--------------------|---------------------------|---------|----------------|---------------------|---------|---------------------|---------------|----------------|
| | Среднетяжелая форма, n=34 | | | Тяжелая форма, n=47 | | Q ₃ | U Манна-Уитни | Асимп. знач. P |
| | Q ₁ | Me | Q ₃ | Q ₁ | Me | | | |
| HI1 | 1207,83 | 1429,36 | 1597,92 | 1165,35 | 1275,60 | 1468,81 | 648,0 | 0,148 |
| HI2 | 1300,92 | 1580,74 | 2075,44 | 1256,62 | 1601,59 | 1845,41 | 740,0 | 0,572 |
| HI3 | 424,57 | 655,70 | 883,94 | 474,50 | 841,90 | 1274,44 | 636,0 | 0,119 |
| HI1/HI3 | 1,71 | 2,12 | 2,78 | 1,04 | 1,60 | 2,37 | 626,0 | 0,098 |
| RHI1 | 0,37 | 0,39 | 0,44 | 0,32 | 0,35 | 0,44 | 558,0 | 0,021 |
| RHI2 | 0,36 | 0,41 | 0,42 | 0,39 | 0,42 | 0,44 | 683,0 | 0,267 |
| RHI3 | 0,17 | 0,19 | 0,21 | 0,17 | 0,22 | 0,28 | 558,0 | 0,021 |
| ENDOT1 | 0,30 | 0,34 | 0,47 | 0,26 | 0,31 | 0,36 | 600,0 | 0,057 |
| ENDOT2 | 0,22 | 0,30 | 0,39 | 0,23 | 0,32 | 0,40 | 738,0 | 0,559 |
| ENDOT3 | 0,25 | 0,30 | 0,43 | 0,24 | 0,32 | 0,45 | 794,0 | 0,962 |
| NEUR1 | 0,51 | 0,59 | 0,69 | 0,58 | 0,65 | 0,70 | 670,0 | 0,217 |
| NEUR2 | 0,58 | 0,69 | 0,74 | 0,56 | 0,63 | 0,75 | 730,0 | 0,509 |
| NEUR3 | 0,54 | 0,68 | 0,76 | 0,56 | 0,64 | 0,74 | 755,0 | 0,674 |
| MAYER1 | 0,02 | 0,02 | 0,04 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 770,0 | 0,781 |
| MAYER2 | 0,01 | 0,03 | 0,04 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 662,0 | 0,190 |
| MAYER3 | 0,01 | 0,01 | 0,03 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 796,0 | 0,977 |
| RESP1 | 0,09 | 0,10 | 0,11 | 0,10 | 0,10 | 0,11 | 747,0 | 0,619 |
| RESP2 | 0,08 | 0,11 | 0,13 | 0,08 | 0,10 | 0,11 | 691,0 | 0,301 |
| RESP3 | 0,06 | 0,08 | 0,11 | 0,07 | 0,08 | 0,10 | 793,0 | 0,954 |
| PULSE1 | 0,75 | 0,80 | 0,84 | 0,76 | 0,81 | 0,84 | 742,0 | 0,585 |
| PULSE2 | 0,69 | 0,73 | 0,77 | 0,71 | 0,76 | 0,81 | 592,0 | 0,048 |

| | | | | | | | | |
|--------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|-------|-------|
| PULSE3 | 0,69 | 0,80 | 0,82 | 0,69 | 0,76 | 0,82 | 775,0 | 0,818 |
| BPM | 71,00 | 80,10 | 86,63 | 75,20 | 83,40 | 96,70 | 701,5 | 0,351 |
| nRR | 353,25 | 394,50 | 431,25 | 332,00 | 380,00 | 437,00 | 754,0 | 0,667 |
| SDNN | 39,20 | 70,61 | 108,48 | 43,68 | 59,32 | 139,49 | 784,0 | 0,886 |
| SDSD | 23,00 | 71,30 | 95,38 | 29,02 | 54,82 | 113,34 | 756,0 | 0,681 |
| RMSSD | 30,56 | 63,35 | 120,91 | 34,96 | 64,91 | 112,54 | 750,0 | 0,639 |
| MAD | 18,75 | 40,00 | 55,00 | 20,00 | 30,00 | 60,00 | 786,0 | 0,901 |
| PWR | 515,78 | 944,09 | 2426,22 | 710,16 | 1275,51 | 6499,84 | 717,0 | 0,433 |
| LF | 126,41 | 422,81 | 1295,05 | 187,07 | 336,12 | 2310,06 | 771,0 | 0,789 |
| HF | 130,01 | 1027,78 | 2458,95 | 130,87 | 577,35 | 1284,63 | 752,0 | 0,653 |
| LF/HF | 0,41 | 0,53 | 1,58 | 0,31 | 0,58 | 1,25 | 704,0 | 0,363 |
| VLF | 85,94 | 182,76 | 662,34 | 41,24 | 130,00 | 598,17 | 679,0 | 0,251 |
| pNN20 | 0,36 | 0,63 | 0,79 | 0,38 | 0,72 | 0,84 | 726,0 | 0,485 |
| pNN50 | 0,07 | 0,28 | 0,53 | 0,12 | 0,33 | 0,61 | 689,0 | 0,292 |
| CSI | 0,84 | 1,29 | 2,51 | 0,87 | 1,19 | 1,61 | 711,0 | 0,400 |
| CVI | 4,19 | 4,77 | 5,07 | 4,47 | 4,72 | 5,49 | 698,5 | 0,336 |

Примечание:

Оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

Мы полагаем, что такие сдвиги отражают преобладание отклонений в сосудах относительно более крупного калибра, при сохранении эндотелиальных механизмов регуляции микроциркуляции. Изменения микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 отражают критическую степень механизмов компенсации центральной гемодинамики за счет перераспределения микроциркуляции.

3.4 Уровни биомаркеров, состояние и регуляция гемодинамики при различной степени тяжести COVID-19

В настоящее время активно ведутся поиски биомаркеров различных патологических состояний, поскольку их выявление способствует предикции осложнений и расширяет возможности превентивных мер. Нами изучены изменения уровня биомаркеров состояния и регуляции гемодинамики при различной степени COVID-19 и представлены в таблице 12. Объективно подтверждены изменения уровня биомаркеров гемодинамики в крови пациентов с COVID-19 относительно контроля. Уровень NT-proBNP в крови пациентов со среднетяжелой формой меньше контроля на 65%, а BNP - больше на 472% ($p < 0,001$). При этом у тяжелобольных концентрация NT-proBNP меньше контроля на 50%, а BNP больше контроля на 548% ($p < 0,001$). Концентрация эндотелина-1 у тяжелобольных больше на 25%, чем у здоровых людей ($p = 0,05$).

Таблица 12

Показатели биомаркеров состояния и регуляции гемодинамики у больных среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 (M [25; 75])

| Показатель | Контроль, n=18 | Пациенты с COVID-19 | | p |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|--|
| | | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| Эндотелин-1, пг/мл | 113,8 [91,6; 156,3] | 117,8 [105,3; 134,9] | 150,2 [111,4; 193,1] | $p_1=0,2$, $p_2=0,2$, $p_3=0,05$ |

| | | | | |
|--|------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| BNP, пг/мл | 35,0 [26,7; 45,3] | 157,0 [143,5; 183,6] | 165,5 [133,5; 232,9] | $p_1 < 0,05$, $p_2 = 0,6$, $p_3 < 0,05$ |
| NT-proBNP, пг/мл | 107,5 [73,8; 170,9] | 39,1 [35,7; 52,0] | 49,0 [40,0; 66,5] | $p_1 < 0,05$, $p_2 = 0,1$, $p_3 < 0,05$ |
| NO ₂ /NO ₃ общий, пг/мл | 29,4 [17,3; 35,3] | 20,8 [19,6; 23,6] | 25,4 [18,1; 29,2] | $p_1 = 0,3$, $p_2 = 0,4$, $p_3 = 0,8$ |
| NO ₂ , пг/мл | 2,8 [1,8; 4,2] | 1,7 [1,4; 2,0] | 2,3 [1,3; 3,2] | $p_1 = 0,1$, $p_2 = 0,3$, $p_3 = 0,7$ |
| NO ₃ , пг/мл | 26,3 [15,7; 32,2] | 19,0 [17,7; 22,1] | 20,5 [16,2; 26,6] | $p_1 = 0,4$, $p_2 = 0,7$, $p_3 = 0,7$ |

Примечание

p_1 – статистическая значимость различий между группой контроля и средней степени тяжести;

p_2 – статистическая значимость различий между группой средней степени тяжести и тяжелобольными;

p_3 – статистическая значимость различий между группой контроля и тяжелобольными.

Возрастание концентрации BNP при COVID-19 считается признаком перегрузки левых отделов сердца и сердечной недостаточности. Низкое значение уровня NT-proBNP у больных относительно контроля может быть связано с аутоиммунным механизмом его элиминации на фоне относительно длительного течения патологии, а также при развитии почечной недостаточности. При тяжелой форме отмечен прирост концентрации эндотелина-1 относительно здоровых лиц. Изменений содержания нитритов в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 не выявлено.

3.5 ROC-анализ чувствительности и специфичности показателей состояния гемодинамики и микроциркуляции для прогноза тяжести течения COVID-19

Для выявления патофизиологических закономерностей проведен ROC-анализ зависимости антропометрических данных, лабораторных маркеров гемоциркуляции, макрогемодинамики и микроциркуляции у пациентов от тяжести течения заболевания.

При анализе влияния антропометрических данных и возраста пациентов исследуемых групп на тяжесть течения заболевания не выявлено значимой зависимости от степени тяжести COVID-19 (таблица 13), что противоречит сведениям литературы о влиянии избыточной массы тела и ожирения на риск тяжелого течения COVID-19 [76].

Таблица 13

Зависимость тяжести течения COVID-19 от антропометрических данных и возраста пациентов

| Параметры исследования | Пациенты с COVID-19 | | Тестовая статистика |
|------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|
| | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| Возраст, лет | 61,0 (61,0; 64,8) | 62,0 (59,8; 62,8) | U=714,5, p=0,42 |
| Рост, м | 1,7 (1,7; 1,7) | 1,7 (1,7; 1,7) | U=725,0, p=0,48 |
| Вес, кг | 72,5 (72,5; 81,0) | 75,0 (74,9; 84,8) | U=718,5, p=0,48 |
| ИМТ, м/кг ² | 26,5 (26,5; 28,2) | 26,6 (26,6; 29,6) | U=771,0, p=0,79 |

Примечание:

Оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

При исследовании лабораторных маркеров гемодинамики различий влияния на степень тяжести течения COVID-19 также не выявлено (таблица 14).

Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от лабораторных маркеров гемодинамики

| Параметры исследования | Пациенты с COVID-19 | | Тестовая статистика |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
| | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| Эндотелин-1, пг/мл | 123,9 (123,2; 134,2) | 135,9 (135,4; 179,2) | U=657,5, p=0,18 |
| NT-proBNP, пг/мл | 47,3 (47,0; 51,5) | 50,8 (50,8; 67,7) | U=708,0, p=0,38 |
| BNP, пг/мл | 196,4 (188,5; 214,8) | 177,7 (174,7; 217,3) | U=702,5, p=0,36 |
| NO общий, пг/мл | 24,5 (24,5; 27,5) | 20,8 (20,6; 25,3) | U=644,0, p=0,14 |
| NO ₃ , пг/мл | 1,8 (1,6; 1,9) | 2,0 (2,00; 3,3) | U=647,0, p=0,15 |
| NO ₂ , пг/мл | 21,5 (20,7; 22,5) | 18,3 (18,3; 22,2) | U=672,0, p=0,22 |

Примечание:

Оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

При анализе влияния группы показателей артериального давления на тяжесть течения заболевания выявлена повышение САД у тяжелых больных на 13% (p=0,01), БАД на 10% (p<0,05) и АДп на 20% (p=0,001) (таблица 15). Данный факт имеет большое значение для практики, поскольку пациенты исходно были сопоставимы по частоте гипертонической болезни, и повышенное систолическое артериальное давление свидетельствовало о глубине повреждения сердечно-сосудистой системы под действием вируса SARS-CoV-2.

Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от показателей артериального давления

| | Пациенты с COVID-19 | |
|--|---------------------|--|
|--|---------------------|--|

| Параметры исследования | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | Тестовая статистика |
|------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
| САД, мм рт.ст. | 113,0 (110,4; 116,5) | 128,0 (120,6; 128,3) | U=529,0, p=0,01 |
| ДАД, мм рт.ст. | 71,5 (70,9; 75,2) | 74,0 (71,5; 75,2) | U=752,0, p=0,65 |
| БАД, мм рт.ст. | 102,5 (101,5; 107,3) | 113,0 (109,2; 115,4) | U=586,0, p=0,04 |
| СрАД, мм рт.ст. | 80,0 (80,0; 86,8) | 88,0 (84,1; 88,7) | U=688,5, p=0,29 |
| АДп, мм рт.ст. | 41,5 (38,0; 42,9) | 50,0 (47,8; 82,5) | U=447,0, p=0,001 |
| СКАДп, мм рт.ст. | 263,0 (252,2; 271,1) | 281,0 (273,8; 299,4) | U=646,0, p=0,14 |
| АДуд, мм рт.ст. | 23,0 (21,7; 23,7) | 25,0 (24,0; 26,6) | U=651,0, p=0,16 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

При сравнении группы показателей сердечной деятельности выявлены увеличение показателей у тяжелобольных СВ на 12% ($p < 0,005$), УО на 21% ($p = 0,005$), ОСВ на 17% ($p < 0,005$), МСЛЖ на 26% ($p = 0,01$) (таблица 16).

Таблица 16

Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от показателей сердечной деятельности

| Параметры исследования | Пациенты с COVID-19 | | Тестовая статистика |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|
| | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| Пульс, уд/мин | 77,0 (75,0; 81,8) | 73,0 (70,6; 75,5) | U=627,0, p=0,1 |
| СВ, л/мин | 5,0 (4,9; 5,2) | 5,6 (5,6; 5,9) | U=487,0, p=0,003 |
| СИ, л/(мин×м ²) | 2,9 (2,9; 3,1) | 3,1 (3,1; 3,3) | U=663,5, p=0,19 |
| УО, мл | 68,5 (64,0; 70,4) | 83,0 (77,9; 85,1) | U=506,5, p=0,005 |
| УИ, мл/м ² | 38,0 (37,7; 41,6) | 43,0 (42,9; 46,9) | U=599,0, p=0,06 |

| | | | |
|-----------|----------------------|----------------------|---------------------|
| ОСВ, мл/с | 200,0 (199,7; 222,1) | 233,0 (208,2; 273,0) | U=488,0, p=0,003 |
| МСЛЖ, Вт | 2,3 (2,2; 2,6) | 2,9 (2,8; 3,2) | U=528,5, p=0,01 |
| РЭ, л | 10,8 (10,8; 11,6) | 11,6 (11,2; 11,8) | U=692,0, p=0,31 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

При анализе влияния группы сосудистых показателей обнаружено повышение СПВ у больных тяжелой формой на 6% (p=0,049) и снижение ОПСС на 11% (p=0,001) (таблица 17).

Таблица 17

Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от сосудистых показателей

| Параметры исследования | Пациенты с COVID-19 | | Тестовая статистика |
|--|---------------------------|------------------------|---------------------|
| | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| СКлин, см/с | 37,0 (34,9; 37,2) | 39,0 (38,0; 40,0) | U=615,0, p=0,08 |
| СПВ, см/с | 953,5 (919,7; 984,7) | 1009,0 (982,0; 1053,0) | U=594,5, p=0,049 |
| ПСС, мл/мм рт. ст. | 1,4 (1,3; 1,5) | 1,5 (1,4; 1,6) | U=733,5, p=0,53 |
| ОПСС, дин×с/см ⁵ | 1345,0 (1308,0; 1386,0) | 1217 (1191; 1255) | U=445,0, p=0,001 |
| УПСС, мм рт. ст./л/(мин×м ²) | 28,0 (27,8; 29,4) | 27,0 (27,0; 28,5) | U=696,5, p=0,32 |
| ФС | 0,4 (0,4; 0,5) | 0,5 (0,5; 0,6) | U=632,5, p=0,11 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

Оценка микроциркуляторных показателей выявила, что у больных тяжелой формой происходит снижение относительно пациентов среднетяжелой формой HR на 2% (p=0,03), RHI1 11% (p=0,02), PULSE2 на 4% (p=0,048), повышение RHI3 на 16% (p=0,02) (таблица 18).

Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от вариабельности
сердечного ритма

| Параметры исследования | Пациенты с COVID-19 | | Тестовая статистика |
|------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|
| | Среднетяжелая форма, n=34 | Тяжелая форма, n=47 | |
| HR | 76,5 (75,1; 80,7) | 75,0 (71,5; 77,4) | U=706,0, p=0,03 |
| HI1 | 1429,0 (1299,0; 1434,0) | 1276,0 (1257,0; 1316,0) | U=648,0, p=0,15 |
| HI2 | 1581,0 (1474,0; 1687,0) | 1602,0 (1447,0; 1607,0) | U=740,0, p=0,52 |
| HI3 | 656,0 (646,0; 778,0) | 842,0 (804,0; 947,0) | U=636,0, p=0,12 |
| HI1/HI3 | 2,1 (2,0; 2,3) | 1,6 (1,8; 2,1) | U=626,0, p=0,1 |
| RHI1 | 0,39 (0,39; 0,41) | 0,35 (0,35; 0,38) | U=558,0, p=0,02 |
| RHI2 | 0,41 (0,39; 0,41) | 0,42 (0,40; 0,42) | U=683,0, p=0,27 |
| RHI3 | 0,19 (0,19; 0,20) | 0,22 (0,22; 0,24) | U=558,0, p=0,02 |
| ENDOT1 | 0,34 (0,34; 0,39) | 0,31 (0,30; 0,33) | U=600,0, p=0,06 |
| ENDOT2 | 0,30 (0,28; 0,33) | 0,32 (0,30; 0,32) | U=738,0, p=0,56 |
| ENDOT3 | 0,30 (0,27; 0,37) | 0,32 (0,31; 0,33) | U=794,0, p=0,96 |
| NEUR1 | 0,60 (0,58; 0,63) | 0,65 (0,63; 0,66) | U=670,0, p=0,22 |
| NEUR2 | 0,69 (0,65; 0,69) | 0,63 (0,62; 0,67) | U=730,0, p=0,51 |
| NEUR3 | 0,68 (0,64; 0,77) | 0,64 (0,62; 0,64) | U=755,0, p=0,67 |
| MAYER1 | 0,02 (0,02; 0,03) | 0,02 (0,02; 0,04) | U=770,0, p=0,78 |
| MAYER2 | 0,02 (0,02; 0,03) | 0,02 (0,02; 0,03) | U=662,0, p=0,19 |
| MAYER3 | 0,015 (0,014; 0,021) | 0,016 (0,013; 0,026) | U=796,0, p=0,98 |
| RESP1 | 0,100 (0,087; 0,130) | 0,10 (0,08; 0,16) | U=747,0, p=0,62 |
| RESP2 | 0,11 (0,10; 0,11) | 0,10 (0,03; 0,10) | U=691,0, p=0,3 |
| RESP3 | 0,08 (0,08; 0,09) | 0,08 (0,08; 0,09) | U=793,0, p=0,95 |
| PULSE1 | 0,80 (0,79; 0,80) | 0,81 (0,79; 0,81) | U=742,0, p=0,59 |
| PULSE2 | 0,73 (0,70; 0,73) | 0,76 (0,74; 0,76) | U=592,0, p=0,048 |
| PULSE3 | 0,80 (0,74; 0,80) | 0,76 (0,75; 0,78) | U=775,0, p=0,82 |
| BPM | 80,1 (79,3; 85,6) | 83,4 (82,6; 89,1) | U=701,5, p=0,35 |
| nRR | 394,5 (389,4; 416,1) | 380,0 (372,0; 406,0) | U=754,0, p=0,67 |
| SDNN | 70,6 (66,6; 85,1) | 59,3 (47,2; 88,4) | U=784,0, p=0,89 |
| SDSD | 71,3 (24,1; 79,8) | 54,8 (37,6; 71,5) | U=756,0, p=0,68 |
| RMSSD | 63,3 (30,4; 90,2) | 64,9 (48,2; 100,5) | U=750,0, p=0,64 |
| MAD | 40,0 (37,4; 49,6) | 30,0 (48,2; 58,5) | U=786,0, p=0,9 |
| PWR | 944,0 (902,0; 3506,0) | 1276,0 (910,0; 4010,0) | U=717,0, p=0,43 |
| LF | 423,0 (210,0; 1737,0) | 336,0 (276,0; 1443,0) | U=771,0, p=0,79 |

| | | | |
|-------|---------------------------|--------------------------|-----------------|
| HF | 1028,0 (394,0; 1850,0) | 577,0 (181,0; 1934,0) | U=752,0, p=0,65 |
| LF/HF | 0,53 (0,47; 1,63) | 0,58 (0,39; 1,34) | U=704,0, p=0,36 |
| VLF | 183,0 (155,0; 809,0) | 130,0 (115,0; 555,0) | U=679,0, p=0,25 |
| PNN20 | 0,63 (0,54; 0,63) | 0,72 (0,57; 0,76) | U=726,0, p=0,49 |
| PNN50 | 0,28 (0,26; 0,36) | 0,33 (0,32; 0,42) | U=689,0, p=0,29 |
| CSI | 1,29 (0,48; 1,85) | 1,19 (0,92; 1,59) | U=711,0, p=0,4 |
| CVI | 4,77 (4,54; 47,70) | 4,72 (4,68; 4,88) | U=698,5, p=0,34 |

Примечание:

Представление данных Me [P25; P75].

Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

Таким образом, по мере прогрессирования степени тяжести COVID-19 усугублялись нарушения гемодинамики и микроциркуляции, проявляющиеся в виде механизмов компенсации по оптимизации тканевого газообмена в условиях вентиляционно-перфузионного разобщения и тромбозов сосудов малого круга кровообращения и в конечном итоге приводящие к декомпенсации состояния макрогемодинамики, критическому падению перфузии органов и летальному исходу.

Информативность исследуемых параметров для прогнозирования степени тяжести течения COVID-19

Для повышения точности прогноза тяжести течения COVID-19 мы применили метод бинарной логистической регрессии исследованных параметров, на основании которого было получено уравнение вида:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,05 \times \text{БАД} + 1,5 \times \text{СВ} + 0,035 \times \text{ОСВ} + 0,009 \times \text{ОПСС} - 0,047 \times \text{САД} - 0,02 \times \text{АДп} - 0,019 \times \text{УО} - 3,51 \times \text{МСЛЖ} - 16,697}}$$

где K – коэффициент, отражающий тяжесть течения COVID-19; 16,697 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,05, 1,5, 0,035, 0,009, 0,047, 0,02, 0,019 и 3,51 – нестандартизованные коэффициенты b; САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); АДп – пульсовое артериальное давление (мм рт.ст.); БАД – боковое артериальное давление (мм рт.ст.); СВ – сердечный выброс (л/мин.); УО – Ударный объем (мл.); ОСВ – объёмная скорость выброса (мл/с.); МСЛЖ – мощность сокращения левого желудочка (Вт); ОПСС – общее периферическое сопротивление ($\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5$); e – основание натурального

логарифма ($e^{-2,72}$). При $K \geq 0,63$ можно говорить о ранней диагностике тяжелой формы COVID-19.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (таблица 19).

Таблица 19

Значимость показателей в структуре модели ранней дифференциальной диагностики

| Модель | B | Среднеквадратичная ошибка | Вальд | Степень свободы | Значимость | Exp (B) |
|--------|--------|---------------------------|-------|-----------------|------------|---------|
| САД | 0,047 | 0,077 | 0,362 | 1 | 0,06 | 1,048 |
| АДп | 0,02 | 0,064 | 0,583 | 1 | 0,07 | 1,020 |
| БАД | -0,49 | 0,046 | 1,109 | 1 | 0,05 | 0,952 |
| СВ | -1,502 | 1,426 | 0,219 | 1 | 0,03 | 0,223 |
| УО | 0,019 | 0,04 | 1,108 | 1 | 0,06 | 1,019 |
| ОСВ | -0,035 | 0,033 | 1,628 | 1 | 0,03 | 0,966 |
| МСЛЖ | 3,510 | 2,751 | 2,548 | 1 | 0,02 | 33,450 |
| ОПСС | -0,009 | 0,006 | 1,446 | 1 | 0,01 | 0,991 |

Таким образом, более существенный вклад в усугубление тяжести течения COVID-19 вносят показатели: САД (0,06), АДп (0,07), УО (0,06) и БАД (0,05) (таблица 19).

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,70, специфичность – 0,79. Площадь под ROC-кривой составляет 0,78 (95% CI 0,68-0,88), $p < 0,001$. Стандартная ошибка $< 0,05$ (рисунок 4).

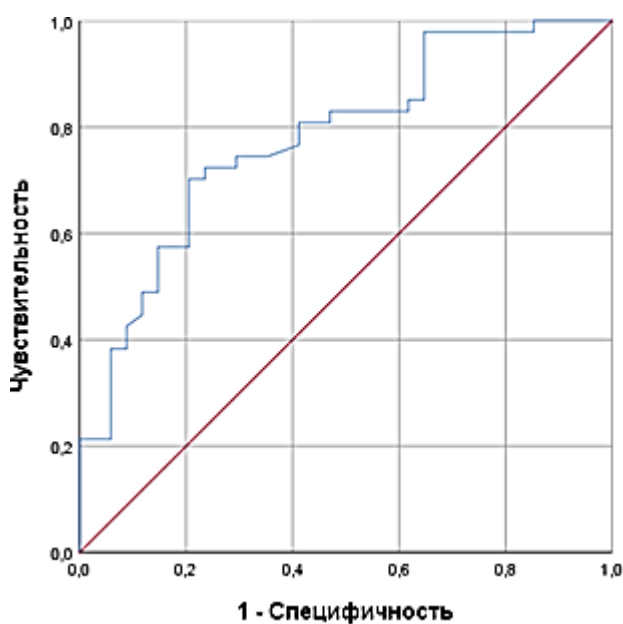


Рисунок 4. Результат ROC-анализа влияния исследуемых параметров на степень тяжести COVID-19

Таким образом, используя метод логистического регрессионного анализа, мы выявили значимые клинико-лабораторные предикторы тяжелой формы течения COVID-19. ROC-анализ определил высокую специфичность (79%) и чувствительность (70%) построенной модели, а оценка величин интегральных показателей их прогностической эффективности ($AUC=0,78$) по экспертной шкале свидетельствует о хорошем качестве модели. Высокая информативность предложенных предикторов открывает перспективы их использования в клинической практике для персонализированного прогнозирования риска развития тяжелой формы течения COVID-19.

Выявленные нами взаимосвязи и построенные математические модели прогнозирования тяжелой формы течения коронавирусной инфекции вносят, на наш взгляд, определенный вклад в повышение качества оценки индивидуального риска и позволяют повысить информативность персональных прогностических критериев степени тяжести COVID-19.

3.7 Нейросетевая модель прогнозирования степени тяжести COVID-19

Технология ранней диагностики степени тяжести течения COVID-19 реализована на базе многослойного персептрона, процент неверных

предсказаний в процессе обучения которого составил 12,3%. Структура обучаемой нейронной сети включала 12 входных нейронов, один скрытый слой, содержащий 3 единицы, и 2 выходных нейрона (рисунок 5).

В качестве функции активации в скрытом слое выступал гиперболический тангенс, в выходном слое – Softmax, в качестве функции ошибки – перекрестная энтропия. Исходя из значений предсказанной псевдовероятности, нейросеть испытывает незначительные трудности в дифференциации диагностики средней и тяжелой степени COVID-19, что на наш взгляд, обусловлено малым числом пациентов (рисунок 6).

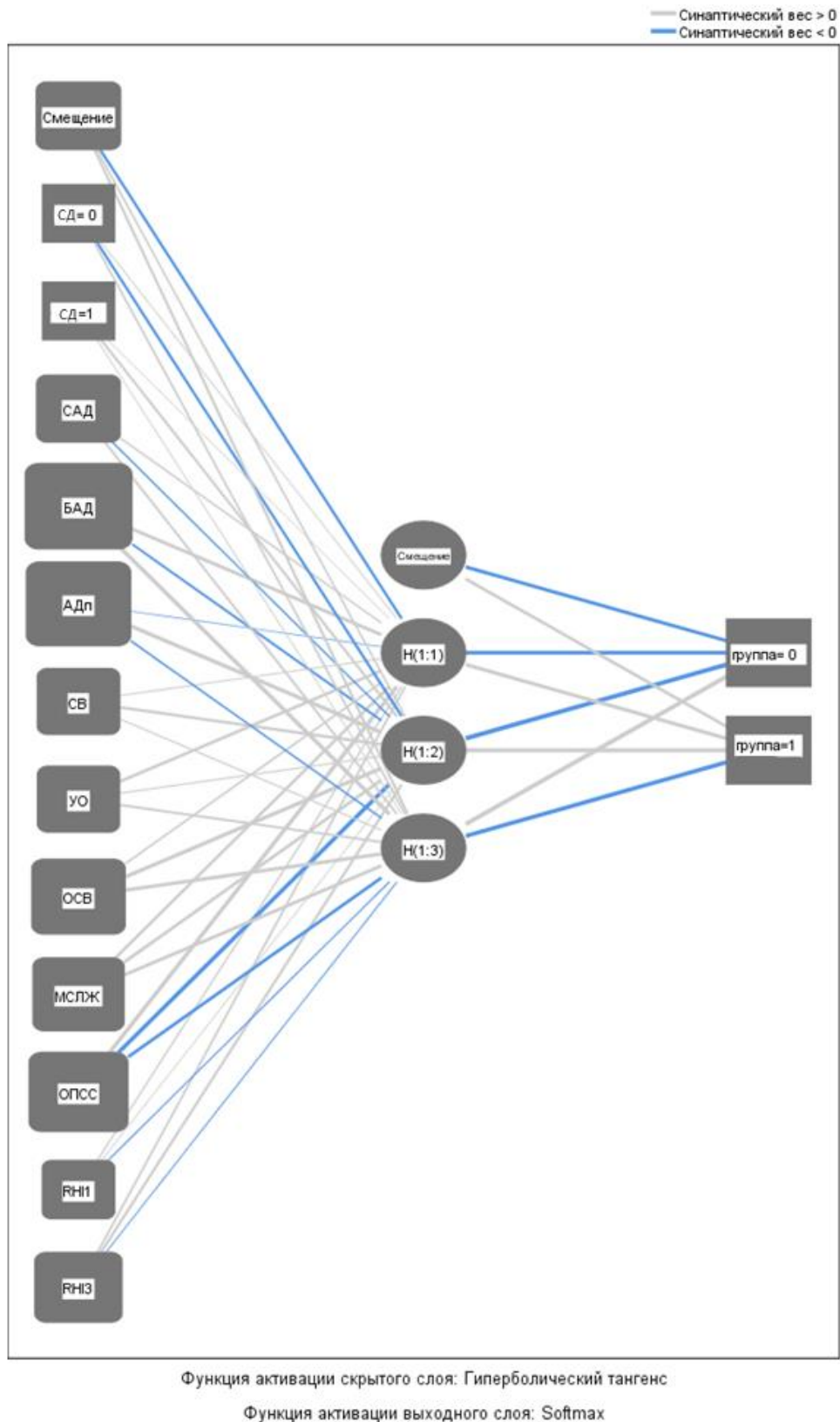


Рисунок 5. Конфигурация многослойного персептрона

Примечание: СД – Сахарный диабет; САД – Систолическое артериальное давление; БАД – Боковое артериальное давление; АДп – Пульсовое артериальное давление; СВ – Сердечный выброс; УО – Ударный объем; ОСВ – Объемная скорость выброса; МСЛЖ – мощность сокращения левого желудочка; ОПСС – Общее периферическое сопротивление сосудов; RИ1 – (Relative Hemodynamic Indexes), нормированный вклад каждой компоненты в общие динамические процессы.

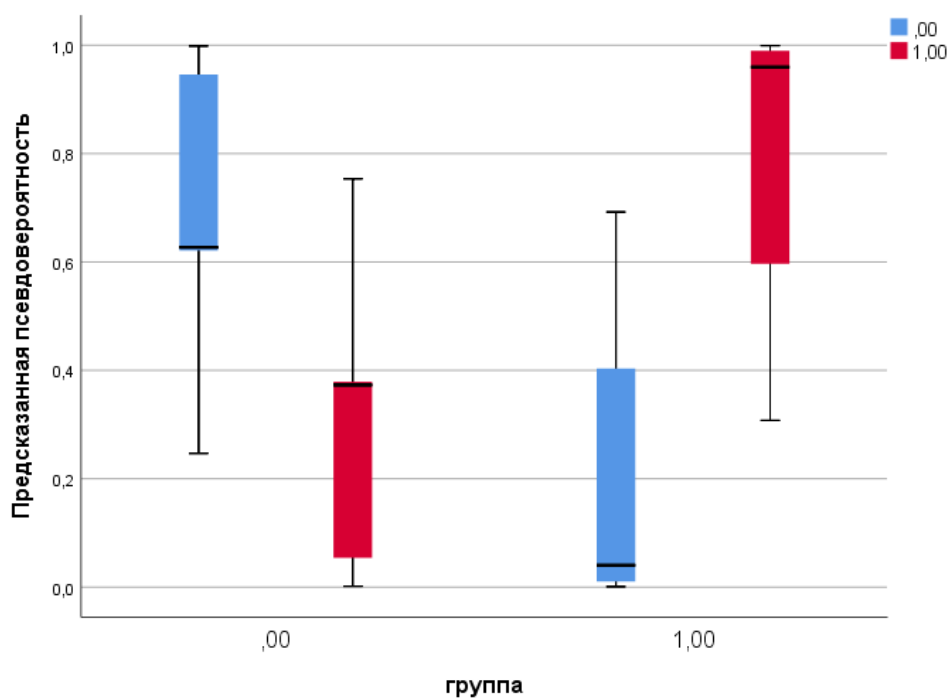


Рисунок 6. Оценка эффективности дифференциации диагностики средней и тяжелой степени тяжести течения COVID-19 в исследуемых группах

Полученная нейронная сеть обладает высокой ценностью для диагностики как среднетяжелой, так и тяжелой форм COVID-19 (таблица 20). Чувствительность для среднетяжелой формы составила 0,96, специфичность 0,81 ($p < 0,001$), для тяжелой формы заболевания чувствительность составила 0,81, специфичность 0,96 ($p < 0,001$). При этом показатель площади под кривой (AUC) составил 0,92, что свидетельствует о высокой информативности модели.

Таблица 20

Информативность разработанной технологии ранней дифференциации диагностики среднетяжелой и тяжелой формы COVID-19

| Степень тяжести COVID-19 | AUC | Статистическая значимость | Чувствительность | Специфичность |
|--------------------------|------|---------------------------|------------------|---------------|
| Средняя | 0,92 | $p < 0,001$ | 0,96 | 0,81 |
| Тяжелая | 0,92 | $p < 0,001$ | 0,81 | 0,96 |

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейронная сеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под соответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (рисунок 7).

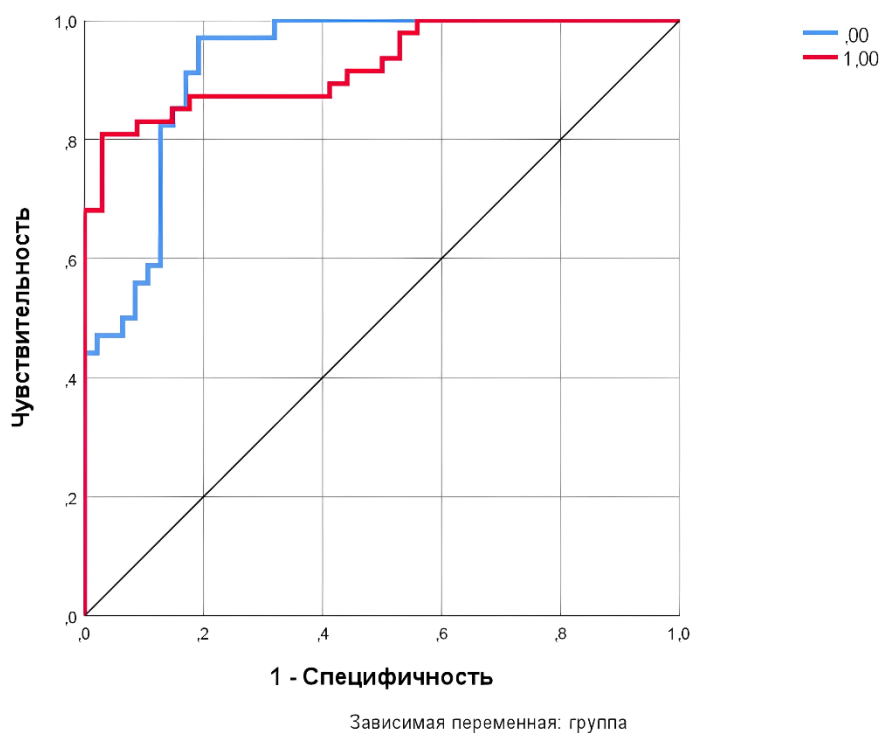


Рисунок 7. Анализ влияния исследуемых параметров на степень тяжести течения COVID-19

Для подтверждения оптимальности выбора исходной архитектуры многослойного перцептрона использовали кросс-валидацию, которая позволяет оценить производительность модели с различными параметрами архитектуры. В ходе сравнения моделей было определено, что исходный вариант имеет наиболее высокую точность на всех фолдах. В процессе тестирования нейронной сети на выборке пациентов методом Random Split и состоящей из 24 человек, процент неверных предсказаний составил 20,8% (5/24).

3.8 Взаимосвязь состояния макрогемодинамики и микроциркуляции при COVID-19

С целью оценки механизмов изменений гемоциркуляции проведено исследование взаимосвязи полученных нами данных. Корреляционная связь при значении r Спирмена менее 0,3 считалась слабой, 0,3-0,7 средней силы и более 0,7 – сильной.

Таблица 21

Взаимосвязь осцилляторных параметров работы сердца и биомаркеров крови

| | САД | ДАД | АДп | СВ | ОСВ |
|-----------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| NT-proBNP | 0 p=0,999 | 0,049 p=0,667 | -0,028 p=0,804 | 0,042 p=0,71 | -0,104 p=0,356 |
| BNP | 0,009 p=0,936 | -0,098 p=0,383 | 0,034 p=0,76 | 0,015 p=0,895 | -0,066 p=0,556 |
| NO общий | 0,040 p=0,72 | 0,240* p=0,031 | -0,196 p=0,079 | -0,011 p=0,92 | -0,031 p=0,781 |

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Положительный знак корреляции указывает на прямую связь, а отрицательный на обратную связь между параметрами выборок.

При оценке взаимосвязей осцилляторных параметров работы сердца и биомаркеров между общим уровнем NO и ДАД выявлена слабая прямая корреляционная связь ($r=0,24$; $p=0,031$) (таблица 21). Возрастание концентрации нитритов, вероятно, отражает компенсаторные механизмы при увеличении диастолического артериального давления, при этом секреторная активность клеток эндотелия направлена на сохранение микрокровотока в тканях [17].

При анализе параметров variability и сердечной деятельности при COVID-19 взаимосвязей не обнаружено (таблица 22).

Таблица 22

Взаимосвязь осцилляторных параметров работы сердца и variability сердечной деятельности

| | САД | ДАД | АДп | СВ | ОСВ |
|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| PULSE1 | 0,125 p=0,264 | 0,005 p=0,963 | 0,164 p=0,144 | 0,162 p=0,149 | 0,076 p=0,5 |

| | | | | | |
|--------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| PULSE2 | 0,130 p=0,247 | 0,057 p=0,614 | 0,152 p=0,175 | 0,063 p=0,577 | 0,098 p=0,382 |
| PULSE3 | -0,039 p=0,732 | -0,196 p=0,079 | 0,076 p=0,5 | -0,058 p=0,604 | -0,079 p=0,481 |
| SDNN | -0,050 p=0,659 | 0,073 p=0,517 | -0,053 p=0,637 | -0,027 p=0,814 | -0,006 p=0,96 |
| LF/HF | -0,053 p=0,636 | -0,098 p=0,384 | -0,035 p=0,755 | -0,034 p=0,765 | -0,113 p=0,313 |

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Отметим, что ряд параметров работы сердца имеют корреляционную связь с сосудистыми параметрами. Установлена прямая связь СКлин с параметрами САД, ДАД, АДп, СВ и ОСВ разной силы. Слабая связь выявлена с ДАД ($r=0,23$; $p=0,038$), средней силы с ОСВ ($r=0,31$; $p=0,005$), САД ($r=0,64$) и АДп ($r=0,58$) при достигнутом уровне статистической значимости $p<0,001$, сильная с СВ ($r=0,71$; $p<0,001$) (таблица 23).). На наш взгляд, такие закономерности могут отражать механизмы поддержания оптимального кровотока у пациентов на фоне изменения гемодинамики малого круга. Выявленные изменения состояния гемодинамики вносят существенный вклад в патогенез тяжелой формы течения COVID-19, обуславливая развитие сердечно-сосудистых осложнений и усугубление течения сосудистого шока в случае его развития.

Показатель ОПСС имеет обратную корреляционную связь с параметрами САД, АДп, СВ и ОСВ. Значение ОПСС статистически значимо коррелирует с АДп ($r=-0,52$; $p<0,001$) и СВ ($r=-0,59$; $p<0,001$). Установлена связь с ОСВ средней силы ($r=-0,36$; $p<0,001$), слабая обратная – с САД ($r=-0,25$; $p=0,026$) и слабая прямая – с ДАД ($r=0,24$; $p=0,029$). Такие сдвиги, по всей видимости, отражают негативную тенденцию состояния гемодинамики в ответ на снижение периферического сосудистого сопротивления компенсаторно возрастает сердечный выброс – формируется гипердинамический тип гемодинамики, характерный для ранней фазы септического шока.

Между ФС и ОСВ отмечена прямая связь средней силы ($r=0,60$; $p<0,001$) (таблица 23). Это также отражает формирование гипердинамического типа гемодинамики в виде увеличения сердечного выброса в ответ на изменение состояния сосудистой стенки на периферии.

Таблица 23

Взаимосвязь осцилляторных параметров работы сердца и сосудистых показателей

| | САД | ДАД | АДп | СВ | ОСВ |
|-------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| СКлин | 0,639** $p<0,001$ | 0,231* $p=0,038$ | 0,582** $p<0,001$ | 0,706** $p<0,001$ | 0,311** $p=0,005$ |
| ОПСС | -0,248* $p=0,026$ | 0,243* $p=0,029$ | -0,522** $p<0,001$ | -0,588** $p<0,001$ | -0,361** $p<0,001$ |
| ФС | -0,004 $p=0,973$ | 0,108 $p=0,339$ | -0,110 $p=0,328$ | -0,005 $p=0,965$ | 0,598** $p<0,001$ |

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Корреляционные связи параметров макрогемодинамики с биомаркерами гемоциркуляции (таблица 24) были статистически незначимы. Вероятно, на состояние гемодинамики оказывают влияние множество иных факторов: положение пациента, респираторная поддержка, что снижает диагностическую ценность выбранных биомаркеров.

Таблица 24

Взаимосвязь осцилляторных параметров макрогемодинамики и биомаркеров крови

| | СКлин | ОПСС | ФС |
|-------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Эндотелин-1 | -0,097 $p=0,388$ | -0,179 $p=0,109$ | 0,101 $p=0,369$ |
| NO общий | -0,059 $p=0,598$ | 0,203 $p=0,07$ | 0,016 $p=0,89$ |

При анализе взаимосвязей параметров гемодинамики и микроциркуляции обнаружена слабая прямая связь между СКлин и MAYER1

($r=0,22$; $p=0,049$) (таблица 25). Данная ассоциация объясняется тем, что активность колебаний сосудистой стенки в миогенном диапазоне меняется в зависимости от напряжения сдвига на сосудистую стенку [15].

Таблица 25

Взаимосвязь параметров гемодинамики и микроциркуляции

| | СКлин | ОПСС | ФС |
|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| NEUR1 | -0,215 $p=0,053$ | -0,003 $p=0,98$ | 0,135 $p=0,228$ |
| NEUR2 | 0,120 $p=0,288$ | -0,186 $p=0,097$ | -0,004 $p=0,97$ |
| NEUR3 | -0,091 $p=0,42$ | -0,061 $p=0,591$ | -0,103 $p=0,361$ |
| MAYER1 | 0,220* $p=0,049$ | -0,141 $p=0,208$ | 0,015 $p=0,895$ |
| MAYER2 | 0,104 $p=0,354$ | 0,092 $p=0,412$ | 0,075 $p=0,503$ |
| MAYER3 | -0,096 $p=0,393$ | 0,135 $p=0,229$ | 0,007 $p=0,949$ |
| SDNN | -0,120 $p=0,285$ | 0,080 $p=0,476$ | 0,002 $p=0,984$ |
| LF/HF | 0,043 $p=0,706$ | -0,057 $p=0,612$ | -0,022 $p=0,845$ |

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

При обработке параметров variability сердечного ритма и биомаркеров гемодинамики установлены связи средней силы LF/HF с RESP3 ($r=-0,36$; $p=0,001$) и LF/HF с PULSE3 ($r=0,42$; $p<0,001$) (таблица 26). Мы полагаем, что это связано с дыхательной аритмией, отражающей связь глубины дыхания с variability ритма сердца и частотой сердечных сокращений [7].

Слабая прямая связь зафиксирована между значениями SDNN с RESP1 ($r=0,27$; $p=0,014$), RESP2 ($r=0,28$; $p=0,012$), а также обратная с PULSE2 ($r=-0,26$; $p=0,018$). Данные ассоциации также показывают влияние глубины и частоты дыхания на variability сердечного ритма [7].

Взаимосвязь параметров variability сердечного ритма и биомаркеров гемодинамики

| | NT-proBNP | BNP | RESP1 | RESP2 | RESP3 | PULSE1 | PULSE2 | PULSE3 |
|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| SDNN | -0,124 p=0,271 | -0,151 p=0,178 | 0,271* p=0,014 | 0,279* p=0,012 | 0,152 p=0,174 | -0,195 p=0,08 | -0,262* p=0,018 | -0,063 p=0,578 |
| LF/HF | 0,009 p=0,938 | 0,012 p=0,918 | -0,061 p=0,591 | -0,111 p=0,325 | -0,355** p=0,001 | -0,165 p=0,142 | -0,066 p=0,559 | 0,420** p<0,001 |

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

При анализе взаимосвязи показателей микроциркуляции и натрийуретических пептидов выявлена обратная слабая связь между RESP1 и NT-proBNP ($r=0,23$; $p=0,042$) (таблица 27). Состояние венозного возврата при дыхательной недостаточности неизбежно меняется [48], в результате чего, вероятно, происходят изменения секреции NT-proBNP.

Таблица 27

Взаимосвязь показателей микроциркуляции и натрийуретических пептидов

| | RESP1 | RESP2 | RESP3 | PULSE1 | PULSE2 | PULSE3 |
|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| NT-proBNP | -0,23* p=0,042 | -0,06 p=0,585 | -0,03 p=0,794 | -0,04 p=0,718 | 0,02 p=0,891 | -0,03 p=0,785 |
| BNP | 0,09 p=0,425 | -0,01 p=0,951 | -0,04 p=0,747 | -0,06 p=0,627 | 0,06 p=0,58 | 0,06 p=0,598 |

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Установлена обратная корреляционная связь средней силы между общим уровнем метаболитов NO и NEUR1 ($r=-0,31$; $p=0,006$), при этом MAYER2 и эндотелин-1 продемонстрировали обратную слабую связь ($r=-0,29$; $p=0,01$). Уровень MAYER1 также проявил слабую обратную связь с общим уровнем NO ($r=-0,26$; $p=0,021$) (таблица 28). Выявленные взаимосвязи объясняются тем, что концентрация нитроксида азота отражает секреторную активность эндотелия в отношении поддержания оптимального тканевого кровотока на фоне сдвигов вегетативной нервной системы и гуморальных регуляторов состояния кровотока [56].

Взаимосвязь показателей микроциркуляции и биомаркеров сосудистого тонуса

| | Эндотелин-1 | NO общий |
|--------|---------------------------|----------------------------|
| NEUR1 | 0,057 p=0,611 | -0,305** p=0,006 |
| NEUR2 | -0,034 p=0,766 | -0,105 p=0,353 |
| NEUR3 | 0,103 p=0,36 | 0,021 p=0,853 |
| MAYER1 | -0,086 p=0,445 | -0,256* p=0,021 |
| MAYER2 | -0,286** p=0,01 | 0,015 p=0,893 |
| MAYER3 | -0,162 p=0,15 | -0,027 p=0,813 |

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Таким образом, механизмы развития нарушений гемодинамического сопряжения при тяжелой форме течения COVID-19 опосредованы взаимообусловленными реализациями вазорегуляторной дисфункции эндотелия, снижением общего периферического сопротивления сосудов и компенсаторным увеличением сердечного выброса, что в конечном итоге создает «порочный круг» и определяет степень тяжести органических нарушений при COVID-19.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Современный расширенный мониторинг гемодинамики способен раскрывать доклинические признаки декомпенсации системы кровообращения и заблаговременно выявлять больных с риском неблагоприятного течения различной патологии, в том числе COVID-19. Нарушения гемоциркуляции являются ключевым звеном патогенеза многих критических состояний и зачастую определяют прогноз. Зарегистрированные изменения гемодинамики могут являться ранними предикторами мультиорганной дисфункции, своевременная и адекватная коррекция которой способна предотвратить неблагоприятный исход COVID-19. Углубленное понимание механизмов взаимоотношений и связей систем микроциркуляции и гемодинамики способно обосновать подходы к патогенетической терапии жизнеугрожающих респираторных вирусных инфекций. Очевидно, что вероятность повторения пандемии, подобной COVID-19, в обозримом будущем представляется высокой, причем для разработки специфических методов профилактики и эффективного лечения новых заболеваний требуется немало времени.

У умерших больных с COVID-19, помимо нарушений функции внешнего дыхания, развивалась полиорганная недостаточность (ПОН) с несостоятельностью системы гемоциркуляции, что проявлялось снижением периферического сосудистого сопротивления и падением СрАД [72]. Параметры сердечной деятельности (УО, УИ, ОСВ, МСЛЖ и РЭ) у выживших в момент обследования превышали таковые у пациентов группы неблагоприятного в дальнейшем исхода. Полученные данные согласуются с вышеописанными рассуждениями об изменениях общего состояния гемодинамики. Об этом же может свидетельствовать тенденция к уменьшению СИ. Следовательно, у пациентов группы неблагоприятного исхода снижалась эффективность работы миокарда, что косвенно свидетельствовало о возможности неблагоприятного влияния системного воспаления на функцию кардиомиоцитов [68, 115]. С другой стороны, такие результаты демонстрируют

изначально более высокий компенсаторный потенциал насосной функции сердца у больных с благоприятным исходом лечения. В связи с этим углубленное исследование макрогемодинамических параметров при COVID-19 способно выделять подгруппы пациентов для дифференцированной кардиотропной терапии.

При оценке состояния периферического сосудистого сопротивления у выживших и в дальнейшем умерших отличается только показатель СПВ. Следует указать, что, именно СПВ чаще других параметров меняется при выполнении методики объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) у больных с разными патологическими состояниями [74, 148]. У пациентов с благоприятным исходом этот показатель выше, чем у умерших. Вероятно, данная ситуация связана с более высоким тонусом периферических артериол в результате компенсации взаимоотношений сердечного выброса, объема циркулирующей крови и общего периферического сопротивления сосудов. Не исключено также, что у выживших в меньшей степени наступает тромбоз, особенно капилляров и прекапилляров, в том числе сосудов малого круга кровообращения, который изменяет параметры распространения пульсовой волны [22, 86]. Наши наблюдения показали, что у выживших и больных, у которых заболевание закончилось летальным исходом, не выявлено разницы в гемодинамических индексах HI_1 и HI_2 . В то же время, у умерших резко снижен гемодинамический индекс HI_3 , свидетельствующий об осевом (высокочастотном) потоке. Такие изменения могут быть связаны с относительной гиповолемией у пациентов при тяжелом течении патологии, либо относительным сужением просвета сосудов на фоне активированного эндотелия с роллингом лейкоцитов и адгезией кровяных пластинок.

Оказалось, что у пациентов с неблагоприятным исходом COVID-19, относительно выживших, даже при нормативных значениях показателей артериального давления, регистрируются значимые изменения сердечного выброса и состояния гемодинамики в сосудах разного калибра и емкости. В группе пациентов с благоприятным исходом COVID-19, относительно

умерших, в ранней респираторной фазе заболевания выше значение среднего артериального давления, скорости пульсового артериального давления, показатели сердечной деятельности и скорости пульсовой волны.

Подобные сдвиги регистрировались и при сопоставлении пациентов по тяжести течения COVID-19. Отмечались изменения САД и СПВ, отражающие функциональное состояние миокарда, что соответствует концепции септической кардиомиопатии на фоне чрезмерного системного воспаления («цитокинового шторма») [115, 148, 86, 65, 107].

В исследовании Argulian E. et al. (2020) обнаружено, что гиперцитокинемия в острую фазу COVID-19 способна приводить к дисфункции левого желудочка, что также соответствует выявленным нами результатам [135].

В работах Козлова И.А. и соавт. (2020) указывается на высокую кардиотропность вируса SARS-Cov-2, необходимость расширенного комплексного кардиомониторинга и исследования биомаркеров повреждения и напряжения миокарда при тяжелом течении COVID-19, а также перспективности применения кардиотонических и кардиопротекторных препаратов [20, 35, 50].

Обнаруженные сдвиги состояния МСЛЖ и ОПСС, очевидно, могут являться ранними предикторами развития полиорганной недостаточности, до проявления значимых клинико-лабораторных отклонений общепринятых тестов. Первичное снижение ОПСС с формированием гипердинамического типа гемодинамики описано как ранний признак развития септического шока [72, 86, 107].

Исходя из результатов ОКО, можно предположить, что у пациентов с тяжелой формой коронавирусной болезни компенсаторный потенциал насосной функции сердца меньше, чем у больных среднетяжелого течения. Следовательно, раннее исследование при COVID-19 гемодинамических параметров методом компрессионной осциллометрии способно выделять респондеров для проведения кардиометаболической терапии [115].

Обнаруженные изменения у пациентов с COVID-19, кроме того, могут быть связаны с исходным ремоделированием у них сосудистой стенки в результате приобретенной ангиопатии на фоне гипертонической болезни, атеросклероза или сахарного диабета [65].

Следует отметить, что после перенесенного COVID-19 изменения миокарда могут иметь пролонгированный характер. Так у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST отмечено наличие более выраженных нарушений систоло-диастолической функции левого желудочка и менее выраженная, замедленная положительная динамика по сравнению с пациентами без COVID-19 в анамнезе [36]. В другом исследовании Голуховой Е.З. и соавт. (2020) на основе анализа эхокардиографических параметров больных с COVID-19 описали у них признаки правожелудочковой дисфункции [47].

У включенных в исследование пациентов с COVID-19 частота сердечного ритма существенно не отличалась от нормы. Вместе с тем, показатель SDNN, отражающий долговременные компоненты и циркадные ритмы, значительно снижался как в группе среднетяжелых, так и тяжелых больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 нарушается ряд приспособительных реакций, направленных на сохранение гомеостаза в деятельности сердечно-сосудистой системы. Высказанное мнение подтверждается снижением у больных COVID-19 обеих исследуемых групп почти в 2 раза показателей SDDSD, RMSSD и абсолютного отклонения медианы – MAD. Вместе с тем, существенных отличий в величинах SDDSD, RMSSD и MAD между группами больных COVID-19 разной степени тяжести обнаружить не удалось.

Представленные данные об изменении ВСР у больных COVID-19, бесспорно, отражают сдвиги в балансе симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС). Об этом, в частности, свидетельствует значительное снижение в обеих исследуемых группах показателя LF, обусловленного активностью симпатического отдела АНС.

Полученные данные говорят о том, что при COVID-19 наблюдается отчетливое нарушение симпатической иннервации.

Но одновременно у таких больных отмечается снижение показателя HF, связанного с функцией системы органов дыхания и обусловленного в основном вагусной активностью. Следовательно, у больных среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 нарушается деятельность как симпатического, так и парасимпатического отделов АНС. О нарушениях их баланса также говорит уменьшение у больных средней степени тяжести нелинейного симпатического индекса CSI и снижение при обеих степенях тяжести течения COVID-19 нелинейного парасимпатического индекса CVI.

По всей видимости, эти сдвиги при COVID-19 носят сложный характер и, в первую очередь, могут быть обусловлены теми нарушениями, которые возникают в самой ЦНС на фоне прямого либо опосредованного действия вируса. В частности, J. Matschke et al. (2020) показали, что более чем у половины пациентов, скончавшихся от COVID-19, вирус обнаруживался в тканях мозга [123]. При этом следы SARS-CoV-2 выявлены в клетках ствола мозга и отходящих от него нейронах. Наиболее частой находкой при этом являются выраженные нейровоспалительные изменения в стволе мозга. По-видимому, вирус может проникать в ЦНС через блуждающий нерв. У всех пациентов в той или иной степени авторы наблюдали астроглиоз — аномальное разрастание астроцитов.

Согласно данным N. Krishna et al. (2020), помимо дыхательных и системных поражений многих органов и систем организма, COVID-19 характеризуется широким спектром неврологических проявлений (энцефалит, менингит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, метаболическая и острая геморрагическая некротическая энцефалопатия, цереброваскулярные болезни, синдром Гийена-Барре, полиневрит cranialis, вегетативная дистония и миопатии) [138]. Уже эти факты могут свидетельствовать о том, что выявленные изменения в балансе симпатического и парасимпатического отделов АНС могут носить органический характер

[101]. Схожие изменения состояния АНС выявлялись в работе Machhi J. et al. (2020) [143].

Существенной особенностью течения COVID-19, отличной от других острых респираторных заболеваний, является ее затяжное течение [83]. В случае тяжелых форм с вовлечением нижних отделов респираторного тракта, патологические процессы могут длиться в течение нескольких недель [77]. В этих условиях затяжного течения COVID-19 с периодами прогрессирования и купирования системного воспаления, защитные системы организма пытаются адаптироваться к новым условиям функционирования. Однако в случае несоответствия регуляторных возможностей распространенности альтерации клеток, возможен срыв защитных программ и адаптационных процессов [84]. В таком случае наблюдается декомпенсация заболевания и формирование полиорганной недостаточности. Установлено, что нарушения адаптации чаще регистрируются в условиях низкого функционального резерва защитных систем на фоне иммунопатий и нарушений метаболизма различного генеза [84].

Сходные изменения ВСП описаны в исследовании Driggin E. et al. (2020), которые указывали, что провоспалительные цитокины, включая IL-6, оказывают на hERG-K1 каналы прямое влияние. Это приводит к увеличению потенциала действия желудочков, что вместе с сопутствующими факторами провоцирует риск развития жизнеугрожающих аритмий [71].

В настоящее время не вызывает сомнений, что COVID-19 является системным заболеванием, при тяжелых стадиях захватывающем все без исключения органы и системы нашего организма, и приводящим к развитию полиорганной недостаточности [5]. Системная дисфункция эндотелия, развивающаяся при COVID-19, и сопровождаемая «цитокиновым штормом», во многом определяет нарушения, возникающие в системе гемостаза [17]. Следует отметить, что усиленная агрегация форменных элементов крови к поврежденному эндотелию, выраженная экспрессия тканевого фактора на эндотелии сосудов, сердца, альвеоцитах и других органах и тканях, нарушения

фибринолитической активности крови, сопровождаемой увеличением концентрации D-димера, падение уровня естественных антикоагулянтов, в конечном итоге приводит к развитию тромботической микро- и макроангиопатии, что не может не сказаться на повреждении и нарушении функции рецепторного аппарата [81, 126] и, следовательно, играть существенную роль в разбалансировании деятельности АНС.

Возможно иное объяснение с позиций того, что нервная система не может оставаться в стороне при столь значительных изменениях в организме, которые возникают в результате контаминации клеток вирусом SARS-CoV-2 [101]. Уже при среднетяжелых формах течения COVID-19 и симпатический и парасимпатический отделы АНС работают на пределе. Но при этом, как показывают наши данные, изменяется гомеостатический баланс, благодаря чему они переходят на новую ступень взаимодействия, что отчасти позволяет организму приспособливаться к значительно изменившимся условиям существования. Не исключено, что эти сдвиги носят временный компенсаторный характер. Вместе с тем, у тяжелых больных этих защитных приспособительных сдвигов для обеспечения гомеостатических реакций оказывается явно недостаточно, что и ведет в конечном итоге к разбалансированию в деятельности АНС, тромбозу и полиорганной недостаточности, нередко заканчивающейся летальным исходом.

Весьма вероятно, что выявленные отклонения баланса симпатических и парасимпатических влияний, а, равно как и снижение их общей активности, могут являться ранними предикторами истощения центрального звена регуляции функционирования защитных механизмов. А регистрируемые в последующем выраженные отклонения иммуновоспалительного ответа, изменений систем гемостаза и фибринолиза, нарушения вентиляционно-перфузионного сопряжения в легких имеют зависимый от состояния глобальной дизрегуляции адаптивных программ характер [29].

Отметим, что в рамках нашего исследования не удалось выявить предикторы тяжести течения COVID-19 с помощью ROC-анализа показателей

ВСП. Не исключено, что неудачи в этом направлении связаны с тем, что анализ проводился однократно, требуется более скурпулезный подход к выделению сроков с начала заболевания, периодов коронавирусной болезни, учету коморбидной патологии и исходного функционального состояния [7].

Таким образом, тяжелая форма COVID-19 сопровождалась значимым изменением параметров ВСП. Тем не менее, с помощью ROC-анализа среди отклонений показателей ВСП в данном исследовании не выявлялись предикторы неблагоприятного исхода [7].

Нами не обнаружено разницы в гемодинамических индексах $HI1$ и $HI2$ у выживших и больных, у которых заболевание закончилось летальным исходом. В то же время, у умерших резко снижался гемодинамический индекс $HI3$, свидетельствующий об осевом (высоочастотном) потоке. Выявленные изменения гемодинамических индексов могут отражать повреждение гликокаликса при COVID-19, описанное в исследовании Yong S.J. (2021) [151]. Эти данные подтверждаются значительным увеличением соотношения $HI1/HI3$. Кроме того, у пациентов, заболевание которых закончилось летальным исходом, оказался несколько сниженным индекс $RHI3$, что также свидетельствует об уменьшении быстрых процессов, приводящих к снижению сдвига разных слоев кровотока. Отмечается слабая тенденция к уменьшению осцилляций $PULSE1$. То есть, изменения гемодинамики, безусловно играют существенную роль в развитии тяжелого течения COVID-19, так как в зависимости от исхода параметры кровообращения и гемодинамические индексы существенно отличались [49, 37]. По всей видимости, изменения микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 зачастую носят необратимый характер. В группе пациентов с летальным исходом отклонения параметров микрокровотока явно превосходили таковые у больных с локальной травмой [55]. Однако можно высказать и иное предположение. Известно, что порог предела как возбуждения, так и истощения иммунной системы строго индивидуален. Во многом он определяется возрастом больного и сопутствующими заболеваниями. Возможно поэтому при COVID-19

преимущественно умирают люди пожилого и старческого возраста с большим набором сопутствующих заболеваний. Как отмечают Tibirica E., De Lorenzo A. (2020), пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертонию, диабет и легочные заболевания связаны с более тяжелыми проявлениями и/или неблагоприятным прогнозом при COVID-19. Связь между сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями с худшим прогнозом у пациентов с COVID-19 обусловлена состоянием эндотелия сосудов [145]. Выявленные отклонения параметров гемодинамики и микрокровотока у пациентов, показатели артериального давления у которых не выходили за пределы референсных значений, свидетельствуют, тем не менее, о существенных изменениях состояния гемоциркуляции в сосудах разного диаметра, что играет важнейшую роль в формировании тяжелого течения COVID-19. Безусловно, расстройства кровотока в малом круге кровообращения индуцируют и усугубляют нарушения вентиляционно-перфузионного сопряжения в альвеолах. При прогрессировании несостоятельности гемодинамики запускаются органная дисфункция и полиорганная недостаточность. Кроме того, в значительной степени нарушения микроциркуляции определяются состоянием свёртывающей системы, а также агрегацией форменных элементов крови. Обе эти функции у больных COVID-19 резко усилены [132, 61]. Однако, как следует из выявленных закономерностей, гемодинамические индексы, характеризующие эндотелиальный и промежуточный кровоток, у умерших, по сравнению с выжившими, практически не изменены, и только осевой кровоток оказался сниженным. По всей видимости, такие сдвиги отражают преобладание отклонений в сосудах относительно более крупного калибра, при сохранении эндотелиальных механизмов оптимизации микроциркуляции. Снижение осевого кровотока также может объясняться падением гематокрита, уменьшением сосудистого тонуса и переходом от ламинарного к турбулентному потоку крови в сосудах. Выраженные изменения микрокровотока описаны в исследовании Kanoore E. et al. (2021) [118]. У

пациентов с COVID-19 выявлено нарушение тканевой перфузии. Сублингвальная микроциркуляция характеризовалась снижением доли перфузируемых сосудов и скорости потока, что авторы связывают с усиленным ангиогенезом или рекрутированием капилляров, вызванным гипоксией [118]. Очевидна тесная связь изменений гемодинамики, микроциркуляции и состояния свертывающей системы крови у пациентов тяжелой степенью COVID-19. В своей работе Неймарк М.И. и соавт. (2022) продемонстрировали, что возможной причиной тромбообразования в просвете сосудов микроциркуляции легких при летальном исходе заболевания COVID-19 может быть первичное нарушение баланса в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, характеризующееся значимым повышением концентрации фактора vWF, коэффициента соотношения фактора vWF/ADAMTS-13 и снижением количества/потреблением тромбоцитов [4]. Сдвиги микрокровотока могут отражать работу механизмов компенсации по оптимизации тканевого газообмена в условиях вентиляционно-перфузионного разобщения и тромбозов сосудов малого круга кровообращения [115]. Изменения микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 отражают критическую степень механизмов компенсации центральной гемоциркуляции за счет перераспределения микрокровотока [63]. Также не исключено, что у умерших функциональные резервы компенсации сердечной недостаточности были меньше, в том числе за счет фоновой ограниченности резерва коронарного кровотока при ИБС [107]. Частые у пациентов с COVID-19 тяжелой степени сопутствующие артериальная гипертензия и диабетическая ангиопатия сопровождаются ремоделированием сосудистого эндотелия и снижением эффективности механизмов поддержания адекватной емкости сосудистого русла по отношению к объему циркулирующей крови [64, 107, 116, 140, 141]. Это также приводит к декомпенсации состояния макрогемодинамики, критическому падению перфузии органов и летальному исходу. Таким образом, у пациентов с неблагоприятным исходом COVID-19, относительно выживших, даже при нормативных значениях показателей артериального

давления регистрируются значимые изменения сердечного выброса и состояния гемодинамики в сосудах разного калибра и емкости. В группе пациентов с благоприятным исходом COVID-19, относительно умерших, в ранней респираторной фазе заболевания выше значение среднего артериального давления, скорости пульсового артериального давления, показатели сердечной деятельности и скорости пульсовой волны. Одновременно в последствии умерших уже в указанные сроки резко снижался гемодинамический индекс осевого высокочастотного потока системы микроциркуляции. Примечательно, что нарушения микроциркуляции при COVID-19 обнаруживаются не только на периферии, но и с помощью методики однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в легких, причем сохраняются в течение длительного времени [14, 100].

При усугублении тяжести течения новой коронавирусной инфекции выявлено увеличение показателей группы индексов сдвига HI , с одновременным снижением относительных индексов RHI . Также отмечено увеличение индексов колебаний кровотока миогенного диапазона в группе тяжелобольных. Одновременно установлено снижение индексов дыхательных колебаний кровотока и увеличение индексов пульсового диапазона колебаний. Между больными средней и тяжелой степени выявлена разница отношения индексов $HI1/HI3$. Сходные изменения зарегистрированы в работе Золотовской И.А. и соавт. (2021) [13]. С помощью методики ЛДФ выявлялся патологический тип микроциркуляции с вазоконстрикцией, причем изменения были более выражены у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

В работе Федоровича А.А. и соавт. (2022) у пациентов с COVID-19 относительно здоровых людей зарегистрировано снижение амплитуды эндотелиальных вазомоций, увеличение амплитуды миогенных, респираторно-связанных и пульсовых колебаний кровотока [31]. При этом динамика изменения осцилляций миогенного и пульсового диапазона совпадает с полученными нами результатами у пациентов с усугублением

тяжести течения новой коронавирусной инфекции, но противоречит данным по сдвигам вазомоций дыхательного диапазона. Это возможно объяснить применением у пациентов с COVID-19 тяжелой степени в нашем исследовании методов респираторной поддержки, в том числе различных видов ИВЛ, что изменяет работу «грудной помпы» и влияет на результаты исследований микроциркуляторного русла.

Ускорение кровотока в сосудах микроциркуляторного русла может отражать приспособительные гемодинамические реакции при COVID-19, в условиях гипоксической гипоксии, нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений в малом круге кровообращения. Очевидно, что при усугублении тяжести течения COVID-19 возрастает активность гуморальных факторов оптимизации гемодинамики, при этом регистрируются признаки формирования гипердинамического типа гемодинамики, с одновременным снижением влияния грудной помпы на микрокровоток при прогрессирующей одышке. Однако участие клеток эндотелия в регуляции локального кровотока не зависит от тяжести патологического процесса.

Установлено, что у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19 относительно контрольной группы в кровотоке в разы повышен уровень BNP, что является признаком существенной перегрузки левых отделов сердца и сердечной недостаточности. Снижение концентрации в крови NT-proBNP, вероятно, является признаком истощения компенсаторных механизмов поддержания функции миокардиоцитов левого желудочка [128].

Натрийуретические пептиды считаются золотым стандартом биомаркеров для диагностики и прогноза сердечной недостаточности. Динамический мониторинг маркеров состояния гемодинамики способен помочь управлять течением заболевания в некоторых клинических сценариях. Их концентрацию в плазме следует интерпретировать в контексте клинических условий и как объективный показатель развития сердечной недостаточности. Ценность терапии под контролем уровня натрийуретических пептидов остается спорной [92]. При тяжелом течении COVID-19 регистрируются

нарушения водно-солевого баланса, изменения объема циркулирующей крови, сосудистого тонуса. Такая реакция, в том числе, может быть индуцирована ишемией сердечной мышцы и вызываться увеличением нагрузки на миокард объемом или давлением. При выполнении посмертной биопсии сердца у пациентов с COVID-19 выявлялась инфильтрация кардиомиоцитов интерстициальными мононуклеарами, что обуславливает снижение сократимости миокарда и уменьшении фракции выброса. Известно, что у больных с COVID-19 отмечаются аритмии и удлинение интервала QT [80, 70].

Растяжение миокарда является основным фактором, стимулирующим секрецию NT pro-BNP в кардиомиоцитах. Уровень NT Pro-BNP считается значимым фактором риска сердечной дисфункции, инсульта и легочной эмболии [99]. По всей видимости, определение BNP, NT-proBNP можно использовать в качестве эффективных биомаркеров сердечной недостаточности при вирусных пневмониях, обеспечивая новую стратегию диагностики и оценки тяжести [106]. Повышение уровня сердечных тропонинов, NT-proBNP и BNP, миоглобина, общей креатинкиназы и MB-фракции креатинкиназы, лактатдегидрогеназы при COVID-19 отмечено в исследовании Machhi J. et al. (2020) [143].

Увеличение содержания эндотелина-1 у группы пациентов тяжелой степенью заболевания может являться признаком остро нарастающей легочной артериальной гипертензии, и, вероятно, связано с обширной зоной вовлечения в патологический процесс альвеолокапиллярной мембраны. Достоверной разницы показателей данного маркера между тяжелобольными COVID-19 и средней степени тяжести не было выявлено. Тем не менее, результаты Abraham G.R. et al. (2022) демонстрируют вызванное вирусом динамическое повышение уровня эндотелина-1 во время острой фазы инфекции COVID-19, что ассоциировано с клинической тяжестью заболевания [92]. Ввиду увеличения в крови уровня эндотелина-1 без изменения концентрации оксида азота возможно предположить превалирующее влияние эндотелиальных вазоконстрикторов над вазодилататорами. Кроме того, таким

соотношением можно объяснить формирование протромботического состояния с предрасположенностью к тромбозам. Отсутствие изменений концентрации нитратов и нитритов, вероятно, является результатом исключения из исследования крайне тяжелых больных с нестабильной гемодинамикой и сепсисом. Очевидно, что именно эндотоксемия с неконтролируемой провоспалительной реакцией является фактором активации индуцибельной NO-синтазы. Кроме того, выявленные особенности содержания в кровотоке эндотелий-зависимых факторов регуляции сосудистого тонуса могут быть связаны с особенностью поражения сосудов альвеолокапиллярной мембраны при COVID-19. Наличие ИБС у большинства пациентов также увеличивает риск тяжелого течения COVID-19. Все умершие имели сопутствующую соматическую патологию [38]. Очевидно, что прогрессирование сердечной недостаточности является важным звеном патогенеза неблагоприятного течения COVID-19.

Уже в начале 2020 года появились сведения о факторах риска тяжелого течения COVID-19. К ним относятся пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, онкопатология, нарушения иммунного статуса. Выполненный в популяции включенных в исследование пациентов ROC-анализ соответствовал общепринятым представлениям о влиянии сахарного диабета на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции [46]. Иные способствующие тяжелому течению фоновые заболевания были отнесены к критериям исключения.

В нашем исследовании антропометрические данные и возраст пациентов не показали влияния на тяжесть течения COVID-19. Следует отметить, что в исследование включались пациенты также относительно «узкой» возрастной группы и массы тела.

Несмотря на выявленные изменения состояния гемодинамики и микроциркуляции, не установлена зависимость тяжести течения COVID-19 от исследованных лабораторных маркеров гемодинамики. Возможно, это связано с исключением из исследования больных с наличием фоновых заболеваний и

состояний, сопровождающихся изменением секреторной активности сосудистой стенки (артериальная гипертензия, ожирение, сепсис и др.) [1].

Состояние системной гемодинамики является определяющим фактором при развитии полиорганной недостаточности. Ее сдвиги отражают комплекс компенсаторных механизмов, направленных на оптимизацию обмена веществ в тканях. Тяжелая степень COVID-19, несомненно, отражает субкомпенсированные изменения жизненноважных систем [89]. В исследованной группе пациентов при тяжелом течении патологии закономерно возрастает ударный объем, сердечный выброс и систолическое АД, что соответствует формированию гипердинамического типа гемодинамики. Такие сдвиги происходят на фоне активной системной воспалительной реакции, изменений вентиляционно-перфузионных соотношений на уровне альвеолокапиллярной мембраны, распространенного тромбовоспаления сосудов малого круга кровообращения. На этом фоне возрастает скорость пульсовой волны. В генезе снижения ОПСС возможно участие двух механизмов. Во-первых, расширение периферических сосудов регистрируется в результате неконтролируемой воспалительной реакции с активацией эндотелиальной синтазы оксида азота и возрастанием локального уровня NO, как мощного фактора вазорелаксации. Кроме того, при таком сценарии событий возрастание СВ и УО возможно в ответ на снижение ОПСС. С другой стороны, в связи с выраженным тотальным воспалением альвеолокапиллярной мембраны на фоне вирусного поражения и аутоиммунной агрессии, выявленные сдвиги состояния гемодинамики могут отражать гуморальные и нейрогенные механизмы регуляции кровотока как в малом, так и в большом круге кровообращения. Систематизируя сведения о возможных механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 Петриков С.С. и соавт. (2021) выделяют следующие позиции:

- 1) прямая кардиотоксичность;
- 2) системное воспаление;
- 3) несоответствие потребности миокарда в кислороде с его доставкой;

- 4) разрыв бляшки и коронарный тромбоз;
- 5) побочные эффекты терапии во время госпитализации;
- 6) сепсис, приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- 7) усиление системного тромбообразования;
- 8) дисбаланс электролитов [16].

В работе Nuertas A. et al. (2020) также указывается на существенную роль дисфункции эндотелия в изменениях состояния микроциркуляторного русла. Авторы отмечают, что повреждение эндотелиоцитов происходит как в результате первичного непосредственного действия вируса SARS-CoV-2, так и вследствие влияния провоспалительных цитокинов [90].

Оценка состояния микроциркуляторного русла отражает вышеобозначенные изменения системной гемодинамики. У пациентов тяжелой степени COVID-19, относительно средней степени тяжести, возрастает вклад колебаний микрокровотока пульсового диапазона, при этом на фоне снижения скорости пристеночного кровотока возрастает скорость осевого движения крови. Такие изменения могут быть связаны, с одной стороны, с расширением артериол более крупного диаметра с одновременным уменьшением просвета мелких сосудов, с другой стороны – с активизацией эндотелия на фоне системного воспаления, роллингом лейкоцитов и адгезией тромбоцитов, а также изменением состояния гликокаликса.

Нарушения регуляции сосудистого тонуса с признаками хронического нарушения микроциркуляции у больных COVID-19 описала Ладожская-Гапеенко Е.Е. и соавт. (2021) [32]. Сходные с полученными нами результатами оценки состояния микроциркуляторного русла выявлены при выполнении окклюзионной пробы на основе методики ЛДФ, а также подтверждены при капилляроскопии [15]. Причем в исследовании Сидорова В.В. и соавт. (2022) указывается на стойкое изменение состояния микроциркуляции у пациентов [30], перенесших тяжелое течение COVID-19 с развитием постковидного синдрома. Авторы отмечают преимущественное нарушение процессов

микроциркуляции и изменений окислительного метаболизма, легко выявляемое с помощью применения лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии [30].

Выявленные изменения сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления включены в модель ранней дифференциальной диагностики тяжести COVID-19, которая способна на основе доклинических ранних изменений состояния гемодинамики выделять группу пациентов с последующим тяжелым течением заболевания с принятием решения об их маршрутизации и применении более эскалационных схем лечения [48].

Системная гемодинамика и микроциркуляторное русло являются двумя неразделимыми компонентами системы гемодинамики. С ее помощью реализуется тканевой газообмен, осуществляется транспортировка метаболитов, гормонов и информационных молекул. Взаимоотношения макрогемодинамики и микроциркуляции отражают компенсированные и декомпенсированные сдвиги при любой тяжелой патологии, а также являются наиболее существенным звеном танатогенеза. Выявление ранних предикторов декомпенсации данных систем является перспективным направлением медицины, а углубленное понимание их взаимоотношений может стать направлением эффективной терапии [48].

Выполненный корреляционный анализ подтвердил слабую связь уровня нитритов с изменениями диастолического давления как уже вышеобозначенного механизма формирования гипердинамического типа гемодинамики. Связь параметров работы сердца с сосудистыми показателями может отражать механизмы поддержания оптимального кровотока у на фоне распространенного микротромбоза сосудов малого круга. Изменение уровня нитритов свидетельствует о дисфункции эндотелия при COVID-19, что согласуется с данными Varga Z. et al. (2020) [91]. В своей работе они указывают на способность вируса SARS-CoV-2 к индукции эндотелиита в различных органах, как следствие прямого вирусного поражения, так и вторичной воспалительной реакции организма в ответ на инфицирование существенного

массива клеток. Кроме того, COVID-19-ассоциированный эндотелиит, по мнению авторов, объясняет системное нарушение микроциркуляции в различных сосудистых руслах [97, 91].

Обнаруженная слабая прямая связь между скоростью линейного кровотока и активностью колебаний кровотока миогенного диапазона может отражать реакцию миоцитов сосудистой стенки на возрастание напряжения сдвига в результате увеличения сердечного выброса и усиления осевого линейного кровотока в сосудах. Кроме того, активность колебаний кровотока миогенного диапазона может быть связана с появлением ряда гуморальных факторов регуляции кровотока в ответ на вентиляционно-перфузионное разобщение и нарастание метаболических потребностей в тканях.

При прогрессировании дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 закономерно возрастает частота и глубина дыхания. Как следствие, усиливается работа «грудной помпы», что приводит к повышению венозного возврата крови к сердцу и находит непосредственное отражение в увеличении максимальных амплитуд дыхательного компонента спектра влияний на колебания кровотока. Глубокое дыхание способно индуцировать дыхательную аритмию и влиять на интенсивность вегетативной импульсации. С данных позиций вполне обоснованы взаимосвязи максимальных амплитуд колебаний кровотока в пульсовом и дыхательном диапазоне с параметрами variability ритма сердца и симпатической активности. Кроме того, увеличение венозного возврата на фоне глубокого интенсивного дыхания сопровождается тромбовоспалительными изменениями сосудов малого круга кровообращения, что неизбежно меняет уровень давления в разных камерах сердца. В ответ на это реагирует релизинг NT-proBNP.

Эндотелин-1 и оксид азота являются основными эндотелийзависимыми факторами регуляции просвета микрососудов и сосудистого тонуса. При этом изменения эндотелиальных влияний на сосудистую стенку формируются одновременно с наличием гуморальных и нейрогенных факторов регуляции. Вероятно, в ответ на снижение тканевой

перфузии и клеточного метаболизма на фоне тромбовоспалительных изменений альвеолокапиллярной мембраны, несостоятельной реализации гуморальных и нейрогенных факторов оптимизации кровообращения, клетки эндотелия являются последним фактором ауторегуляции локального кровотока. Нарушения ауторегуляции кровотока являются распространенным патофизиологическим феноменом, в большей степени описанным при церебральных катастрофах [56].

Исходя из полученных нами данных систематизированы раскрытые механизмы взаимосвязей состояния гемодинамики и микроциркуляции при COVID-19 (рисунок 8).

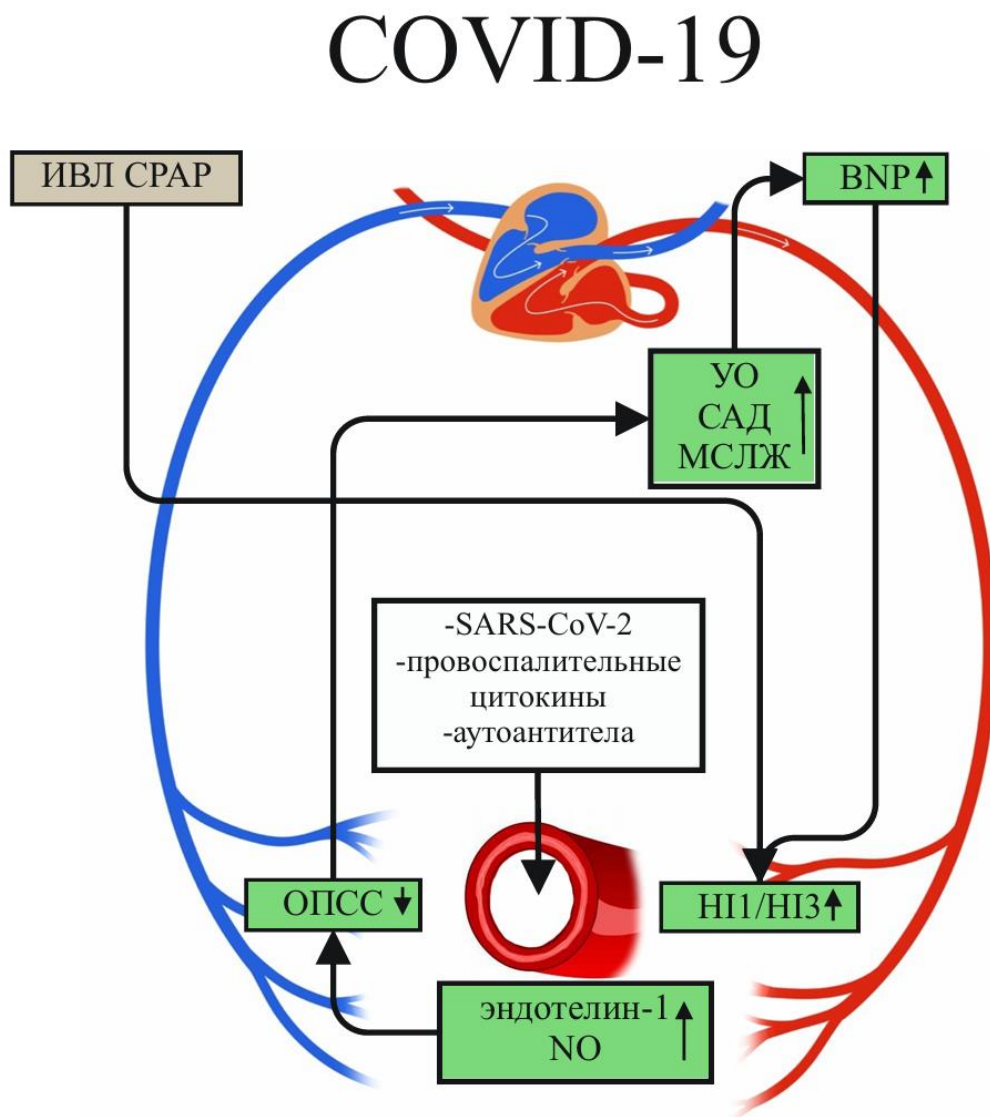


Рисунок 8. Механизмы взаимосвязей системной гемодинамики и микроциркуляции при COVID-19

Заключение

При COVID-19 наблюдается комплекс негативных изменений состояния центральной и периферической гемодинамики. Повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 на миокард сопровождается снижением сократимости и сердечного выброса. Цитокиновый шторм индуцирует гиповолемию и водно-электролитные отклонения. Первичное (непосредственное действие вируса) и вторичное (системное воспаление) повреждение эндотелиальных клеток приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов с компенсаторным увеличением сердечного выброса. При этом альвеолярно-капиллярная мембрана испытывает комплекс негативных влияний и прямое повреждение как со стороны альвеолоцитов, так и со стороны эндотелия. Нарушения вентиляционно-перфузионных взаимоотношений в легких существенно усугубляют газообмен.

ВЫВОДЫ

1. Вероятность течения COVID-19 в тяжелой форме повышаются при ударном объеме более 89 мл (ОШ=8,2[95% ДИ 2,08–32,33], $p=0,001$), и общем периферическом сопротивлении сосудов менее 1251,5 дин \times с/см⁵ (ОШ=11,52[95% ДИ 2,9–45,8], $p<0,001$). Вероятность неблагоприятного исхода при COVID-19 повышаются при среднем артериальном давлении ниже 75,5 мм рт. ст. (ОШ=5,42[95% ДИ 2,9–45,8], $p<0,001$), скорости пульсового артериального давления менее 211,5 мм рт.ст./с (ОШ=4,44[95% ДИ 1,25–15,77], $p=0,015$), ударном объеме ниже 57,5 мл (ОШ=5,7[95% ДИ 1,64–19,79], $p=0,003$), ударном индексе менее 30,5 мл/м² (ОШ=6,44[95% ДИ 1,67–24,83], $p=0,003$), объемной скорости выброса менее 186,6 мл/с (ОШ=6,22[95% ДИ 1,86–20,79], $p=0,001$), мощности сокращения левого желудочка менее 2,05 Вт (ОШ=6,88[95% ДИ 2,15–22,04], $p<0,001$), расходе энергии менее 10,05 л (ОШ=5,42[95% ДИ 1,71–17,16], $p=0,002$).

2. При COVID-19 снижаются показатели variability сердечного ритма SDNN, SDSD, RMSSD, MAD, PWR, LF и HF относительно незаболевших и не зависят от степени тяжести течения заболевания.

3. Предиктором летального исхода при COVID-19 является уменьшение гемодинамического индекса HI3 менее 401,23 (ОШ=4,03[95% ДИ 1,06–15,38], $p=0,03$), индекса RHI3 менее 0,1725 (ОШ=6,88[95% ДИ 2,15–22,04], $p<0,001$), при увеличении показателя RHI1 более 0,411 (ОШ=5,5[95% ДИ 1,05–8,61], $p=0,045$) и соотношения гемодинамических индексов HI1/HI3 более 2,33 (ОШ=5,5[95% ДИ 1,75–17,27], $p=0,002$).

4. При среднетяжелой форме COVID-19 относительно контроля уровень NT-proBNP снижался на 65% ($p<0,001$), BNP возрастал на 472% ($p<0,001$). При тяжелой форме концентрация NT-proBNP уменьшалась на 50% ($p<0,001$), BNP повышалась на 548% ($p<0,001$), уровень эндотелина-1 увеличивался на 25% ($p=0,042$).

5. Содержание в сыворотке крови у больных COVID-19 метаболитов оксида азота коррелирует с диастолическим артериальным давлением ($r=0,24$;

$p=0,031$), колебаниями потока, обусловленными нейрогенной (симпатической) активностью ($r=-0,31$; $p=0,006$) и миогенной активностью сосудов ($r=-0,26$; $p=0,021$); уровень NT-proBNP коррелирует с колебаниями потока, обусловленными активностью дыхания ($r=0,23$; $p=0,042$); концентрация эндотелина-1 связана с миогенной активностью сосудов ($r=-0,29$; $p=0,01$).

6. При COVID-19 показатель общего периферического сопротивления сосудов имеет связь с параметрами систолического артериального давления ($r=-0,25$; $p=0,026$), пульсового артериального давления ($r=-0,52$; $p<0,001$), сердечного выброса ($r=0,59$; $p<0,001$) и объемной скоростью выброса ($r=0,36$; $p<0,001$), при этом линейная скорость кровотока связана с колебаниями потока, обусловленными миогенной активностью сосудов ($r=0,22$; $p=0,049$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для увеличения точности прогноза тяжести течения COVID-19 может быть использована формула, полученная на основе регрессионного анализа:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,05 \times \text{БАД} + 1,5 \times \text{СВ} + 0,035 \times \text{ОСВ} + 0,009 \times \text{ОПСС} - 0,047 \times \text{САД} - 0,02 \times \text{АДп} - 0,019 \times \text{УО} - 3,51 \times \text{МСЛЖ} - 16,697}}$$

где К – коэффициент, отражающий тяжесть течения COVID-19; 16,697 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,05, 1,5, 0,035, 0,009, 0,047, 0,02, 0,019 и 3,51 – нестандартизованные коэффициенты b ; САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); АДп – пульсовое артериальное давление (мм рт.ст.); БАД – боковое артериальное давление (мм рт.ст.); СВ – сердечный выброс (л/мин); УО – Ударный объем (мл); ОСВ – объёмная скорость выброса (мл/с); МСЛЖ – мощность сокращения левого желудочка (Вт); ОПСС – общее периферическое сопротивление ($\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5$); e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). При $K \geq 0,63$ можно говорить о вероятности развития тяжелой формы течения COVID-19. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,70, специфичность – 0,79. Площадь под ROC-кривой составляет 0,78 (95% ДИ 0,68-0,88), $p < 0,001$. Стандартная ошибка $< 0,05$.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективным является дальнейшее выявление закономерностей изменений гемодинамики, параметров микроциркуляции, биомаркеров регуляции кровообращения с целью прогностической оценки исхода и тяжести течения респираторных вирусных инфекций.

С практической точки зрения это имеет значение для выбора тактики лечения, коррекции схемы терапии и маршрутизации пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – Артериальное давление;
- АДп – Пульсовое артериальное давление;
- БАД – Боковое артериальное давление;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ВСР – Вариабельность сердечного ритма;
- ДАД – Диастолическое артериальное давление;
- ДИ – Доверительный интервал;
- ИВЛ – Искусственная вентиляция легких;
- ЛДФ – Лазерная доплеровская флоуметрия;
- МСЛЖ – Мощность сокращения левого желудочка;
- ОПСС – Общее периферическое сопротивление сосудов;
- ОСВ – Объемная скорость выброса;
- ОЦК – Объем циркулирующей крови;
- ОШ – Отношение шансов;
- ПЦР – Полимеразная цепная реакция;
- САД – Систолическое артериальное давление;
- СВ – Сердечный выброс;
- СД – Сахарный диабет;
- СрАД – Среднее артериальное давление;
- УИ – Ударный индекс;
- УО – Ударный объем;
- ФС – Показатель функционального состояния сосудистой стенки;
- ЦНС – Центральная нервная система;
- ЧСС – Частота сердечных сокращений;
- AUC – Area Under Curve (Площадь под кривой);
- CO – Cardiac output (Сердечный выброс);
- CSI – Cardiac Sympathetic Index (Сердечный симпатический индекс);
- CVI – Cardiac Vagal Index (Сердечный вагусный индекс);
- DLS – Dynamic Light Scattering (Динамическое рассеяние света);

ENDOT – колебания потока, обусловленные функционированием эндотелия;

EEG – Electroencephalography (Электроэнцефалография);

HF – High Frequency (Высокая частота) - обусловлена вагусной активностью;

HI – Hemodynamic Index (Гемодинамический индекс);

HR – частота сердечных сокращений;

LF – Low Frequency (Низкая частота) - активность симпатического отдела;

LF/HF – Общий симпатовагусный баланс;

MAYER – Колебания потока, обусловленные миогенной активностью сосудов;

mDLS – Miniature Dynamic Light Scattering (миниатюрный датчик динамического рассеяния света);

NEUR – Колебания потока, обусловленные нейрогенной (симпатической) активностью;

NT-proBNP – NT-концевой фрагмент proBNP;

NO – Nitric Oxide (Оксид азота);

OHI – Oscillatory Hemodynamic Index (Колебательный гемодинамический индекс);

PULSE – Колебания потока, обусловленные активностью сердца;

PWR – Общая мощность колебаний во всех частотных диапазонах;

RESP – Колебания потока, обусловленные активностью дыхания;

RHI – (Relative Hemodynamic Indexes), нормированный вклад каждой компоненты в общие динамические процессы;

RMSSD – (Root Mean Square of the Successive Differences) отражает отклонения в тоне автономной нервной системы, которые преимущественно являются вагус-опосредованными;

ROC – Receiver Operating Characteristic (Рабочая характеристика приемника);

SD – Standard Deviation (Стандартное отклонение);

MAD – (Median Absolute Deviation) абсолютное отклонение медианы (используется для оценки качества исследуемого сигнала по наличию выбросов, т.е. экстремальных значений);

SDNN – (Standard Deviation of RR intervals) все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность;

SDSD – Вариабельность в коротких интервалах времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов М.А. Механизмы нарушений гемодинамики и функционального состояния организма у пациентов с COVID-19 (обзор литературы) / М.А. Абрамов, А.А. Крючкова-Дубенская, С.В. Токарева. – DOI 10.24412/2075-4094-2022-2-1-3 // Вестник новых медицинских технологий : электронное издание. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 23-29. – URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2022-2/1-3.pdf> (дата обращения: 02.04.2025).
2. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, К.М. Лебединский [и др.]. – DOI 10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – S1. – С. 9-120.
3. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, К.М. Лебединский [и др.]. – DOI 10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – S1. – С. 1-143.
4. Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты) / А.А. Антонов. – Аркомис ПрофиТТ, 2004. – С. 99.
5. Болевич С.Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С.Б. Болевич, С.С. Болевич. – DOI 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61 // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 50-61.
6. Буланов А.Ю. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас / А.Ю. Буланов, Е.В. Ройтман. – DOI 10.25555/THR.2020.2.0913 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 2. – С. 11-18.

7. Вариабельность сердечного ритма у больных среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 / Ю.К. Шаповалов, Б.И. Кузник, К.Г. Шаповалов [и др.]. – DOI 10.25789/УМЖ.2021.75.19 // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 3 (75). – С. 72-76.
8. Возрастные особенности центральной гемодинамики при сепсисе / С.А. Раутбарт, И.Н. Тюрин, С.Н. Шурыгин, И.А. Козлов. – DOI 10.21320/1818-474X-2019-4-88-97 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 88-97.
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021) / С.Н. Авдеев, Л.Д. Адамян, Е.И. Алексеева [и др.]. – Москва, 2021. – 262 с.
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021) / С.Н. Авдеев, Л.Д. Адамян, Е.И. Алексеева [и др.]. – Москва, 2021. – 225 с.
11. Глущенко И.А. Оценка вторичной системной капиллярной утечки у пациентов с абдоминальным сепсисом / И.А. Глущенко // Молодежь, наука, медицина : тезисы 69-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, г. Тверь, 20–21 апреля 2023 года. – Тверь, 2023. – С. 114-115.
12. Дворников А.С. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) / А.С. Дворников, А.А. Силин, Т.А. Гайдина. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429 // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 10 (6). – С. 422-429.
13. Золотовская И.А. Особенности типа микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / И.А. Золотовская, Г.Р. Гиматдинова, И.Л. Давыдкин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 45-51.

14. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 / В.П. Золотницкая, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-59 // Пульмонология. – 2021. – № 5. – С. 588-597.
15. Изменения системного кровотока и микроциркуляции при различных исходах COVID-19 / Ю.К. Шаповалов, Д.С. Шилин, Ю.Н. Смоляков [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2021_3_51 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 3. – С. 51-58. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/88> (дата обращения: 01.12.2024).
16. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патопфизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз / С.С. Петриков, А.А. Иванников, М.К. Васильченко [и др.]. – DOI 10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26 // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – № 1. – С. 14-26.
17. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) / Н.Н. Петрищев, О.В. Халепо, Ю.А. Вавиленкова, Т.Д. Власов. – DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 90-98.
18. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Обзор литературы и клинические наблюдения / А.А. Хрянин, В.Г. Стуров, А.П. Надеев, В.К. Бочарова. – DOI 10.25208/vdv1141 // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 3. – С. 50-58.
19. Козлов И.А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса / И.А. Козлов, И.Н. Тюрин, С.А. Раутбарт. – DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 6-15.
20. Козлов И.А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 / И.А. Козлов, И.Н. Тюрин. – DOI 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 14-22.

21. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы / О.Н. Онуфрийчук, И.Р. Газизова, Б.Э. Малюгин, А.В. Куроедов. – DOI 10.25276/0235-4160-2020-3-70-79 // Офтальмохирургия. – 2020. – № 3. – С. 70-79.
22. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / К.М. Лебединский, А.Е. Баутин, Г.Г. Бестаев [и др.]. – Санкт-Петербург : Человек, 2012. – 1076 с. – ISBN 978-5-93339-182-1.
23. Ларина В.Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему / В.Н. Ларина, М.Г. Головкин, В.Г. Ларин. – DOI 10.24075/vrgmu.2020.020 // Вестник РГМУ. – 2020. – № 2. – С. 5-13.
24. Малюгина В.И. Повреждение микроциркуляторного русла миокарда при сепсисе / В.И. Малюгина, С.С. Сафронова // Итоговая конференция военно-научного общества курсантов, студентов и слушателей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова : материалы итоговой конференции, г. Санкт-Петербург, 19 апреля 2023 г. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 350-354.
25. Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19. Версия 2 от 02.07.2021. – Москва, 2020. – 24 с.
26. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173_2020_1_140 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 140-150. – URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42736765_98913400.pdf (дата обращения: 03.04.2025).
27. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173_2020_1_151 // Забайкальский

медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 151-163. – URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42736766_99453103.pdf (дата обращения: 03.04.2025).

28. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173_2020_2_177 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – С. 177-190. – URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44117983_91420724.pdf (дата обращения: 03.04.2025).

29. Нарделли П. COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы / П. Нарделли, Д. Ландони. – DOI 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2 // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 14-15.

30. Нарушение микроциркуляции и клеточного метаболизма у пациентов с постковидным синдромом / В.В. Сидоров, А.А. Лобанов, И.А. Гришечкина [и др.]. – DOI 10.24412/1609-2163-2022-2-64-68 // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – № 2. – С. 64-68.

31. Нарушения микроциркуляторного кровотока в коже предплечья в острую фазу COVID-19 по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А.А. Федорович, Д.С. Марков, М.В. Малишевский [и др.]. – DOI 10.24884/1682-6655-2022-21-3-56-63 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 56-63.

32. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 / Е.Е. Ладожская-Гапеенко, К.Н. Храпов, Ю.С. Полушин [и др.]. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7-19.

33. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я.

Чернобровкина [и др.]. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93 // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 2. – С. 87-93.

34. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / А. А. Старшинова, Е.А. Кушнарера, А.М. Малкова [и др.]. – DOI 10.15690/VSP.V19I2.2105 // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123-131.

35. Общая анестезия, гемодинамика и гормональные показатели у больных старшего возраста, оперируемых с применением искусственного кровообращения / Т.В. Клыпа, А.Е. Ермоленко, В.В. Ильницкий, И.А. Козлов // Клиническая геронтология. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 27-35.

36. Особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19 / В.П. Михин, А.И. Гиндлер, Н.В. Заикина [и др.]. – DOI 10.21626/vestnik/2023-2/03 // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 20-30.

37. Оценка микроциркуляторной гемодинамики при тяжелом течении covid-19 / Ю.Н. Смоляков, В.А. Коннов, Ю.К. Шаповалов [и др.] // Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии : сборник материалов, г. Москва, 8–10 октября 2020 г. / Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу. – Москва : Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу, 2020. – С. 117.

38. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае / Д.Н. Зайцев, К.Г. Шаповалов, С.А. Лукьянов [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2020_2_25 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – С. 25-32. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44117966_66864907.pdf (дата обращения: 01.04.2025).

39. Поражения центральной нервной системы COVID-19-генеза / И.М. Улюкин, А.А. Шуклина, Е.С. Орлова, А.А. Сечин // Здоровье - основа

- человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 408-421.
40. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19 / Е.В. Ройтман, Т.В. Вавилова, С.М. Маркин [и др.]. – DOI 10.25555/THR.2021.1.0957 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 1. – С. 18-25.
41. Ройтман Е.В. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и антифактор Ха-активность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е.В. Ройтман, А.Ю. Буланов, В.М. Печенников. – DOI 10.25555/THR.2020.4.0946 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 4. – С. 57-67.
42. Ройтман Е.В. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы) / Е.В. Ройтман. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-14-78-86 // Медицинский Совет. – 2021. – № 14. – С. 78-86.
43. Роль оксида азота в патогенезе сепсис - индуцированной полиорганной недостаточности. Методы коррекции / С.П. Свиридова, А.В. Сытов, Ш.Р. Кашия, А.В. Сотников // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – № 2. – С. 8-17.
44. Романова О.Н. Прогностическая значимость показателей гемодинамики для диагностики септического шока / О.Н. Романова, В.В. Евтушенко, Е.Н. Сергиенко. Выпуск 8 // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензируемый сборник научных трудов / под редакцией А.В. Сикорского, В.Я. Хрыщановича. – Минск, 2018. – С. 114-119.
45. Руднов В.А. European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine: 6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом. Куда идем дальше? / В.А. Руднов, В.А. Багин, М.Н. Астафьева // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С 54-62.
46. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации / М.В. Шестакова, О.К.

Викулова, М.А. Исаков, И.И. Дедов. – DOI 10.14341/probl12458 // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 35-46.

47. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 / Е.З. Голухова, И.В. Сливнева, М.М. Рыбка [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2020.11.n1303 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 16-29.

48. Состояние гемодинамики в зависимости от тяжести течения COVID-19 / Ю.К. Шаповалов, Д.С. Шилин, Ю.Н. Смоляков [и др.]. – DOI 10.35177/1994-5191-2022-4-1 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 4. – С. 6-9.

49. Состояние иммунитета, гемостаза и гемодинамики при тяжелом течении covid-19. Влияние биорегулирующей терапии / Б.И. Кузник, С.А. Лукьянов, Ю.К. Шаповалов [и др.] // Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии : сборник материалов, г. Москва, 8–10 октября 2020 г. / Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу. – Москва : Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу, 2020. – С. 67.

50. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева. – DOI 10.15829/1728-8800-2012-4-93-100 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 93-100.

51. Структура взаимосвязей показателей аэробной работоспособности, центральной гемодинамики, микроциркуляции и реологии крови / П.В. Михайлов, А.В. Муравьев, И.А. Осетров [и др.]. – DOI 10.24884/1682-6655-2021-20-1-84-90 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1 (77). – С. 84-90.

52. Токарев А.Р. Перспективы транскраниальной электростимуляции и электрофореза серотонина в лечении COVID-19 (обзор литературы) / А.Р. Токарев, А.П. Симоненков, Л.И. Каменев // Актуальные клинические

исследования в новых условиях пандемии COVID-19 : сборник научных трудов. – Тула, 2020. – С. 75-81.

53. Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) / А.А. Хадарцев. – DOI 10.24411/1609-2163-2020-16610 // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 119-124.

54. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях / А.А. Косовских, Ю.А. Чурляев, С.Л. Кан [и др.] // Общая реаниматология. – 2013. – № 1. – С. 20-22.

55. Шаповалов К.Г. Изменения компонентов сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожениях нижних конечностей / К.Г. Шаповалов, В.А. Сизоненко, Е.Н. Бурдинский // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2008. – № 3. – С. 67–68.

56. Шаповалов Ю.К. Особенности лабораторных маркеров состояния гемодинамики у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19 / Ю.К. Шаповалов. – DOI 10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50 // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 45-50.

57. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J.R. Geddes, M. Husain [et al.] // Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8 (5). – P. 416-427.

58. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm / M.R. Garvin, C. Alvarez, J.I. Miller [et al.]. – DOI 10.7554/elife.59177 // Elife. – 2020. – Vol. 9. – P. e59177.

59. 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.

60. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19 / X. Chen, S. Laurent, O.A. Onur [et al.] // J Neurol. – 2021. – Vol. 268 (2). – P. 392-402.

61. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 844-847.
62. Achua J.K. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis / J.K. Achua, K.Y. Chu, E. Ibrahim. – DOI 10.5534/wjmh.200170 // *World J Mens Health.* – 2021. – Vol. 39 (1). – P. 65-74.
63. Alhazzani W. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / W. Alhazzani, M.H. Moller, Y.M. Arabi // *Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 48. – P. 440-469.
64. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/jth.14817 // *Journal of thrombosis and haemostasis.* – 2020. – Vol. 18 (5). – P. 1094-1099.
65. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 802-810.
66. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis / B.P. Kelley, S.C. Patel, H.L. Marin [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A5086 // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2017. – Vol. 38, № 6. – P. 1070-1078.
67. Brundin P. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? / P. Brundin, A. Nath, J.D. Beckham // *Trends Neurosci.* – 2020. – Vol. 43 (12). – P. 931-933.
68. Cardiovascular complications in COVID-19 / B. Long, W.J. Brady, A. Koyfman, N. Goettlieb. – DOI 10.1016/j.ajem.2020.04.048 // *Am J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 38 (7). – P. 1504-1507.
69. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome / C.M. Yu, R.S. Wong, E.B. Wu [et al.] // *Postgraduate medical journal.* – 2006. – Vol. 82 (964). – P. 140-144.

70. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome / C.M. Yu, R.S. Wong, E.B. Wu [et al.] // *Postgraduate medical journal*. – 2006. – Vol. 82 (964). – P. 140-414.
71. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic / E. Driggin, M.V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.03.031 // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 75 (18). – P. 2352-2371.
72. Cardiovascular phenotypes in ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome / B. Evrard, M. Goudelin, N. Montmagnon [et al.] // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24. – P. 236.
73. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19 / G. Sriram, Matthew A. Nazari, D. Taieb [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2020. – Vol. 8. – P. 978-986.
74. Change in the state of hemodynamics against the background of a course of surfactant therapy in patients with hormone-dependent bronchial asthma / E.A. Akulova, O.V. Stepanova, O.V. Lovacheva [et al.] // *Tuberculosis and disease*. – 2019. – Vol. 97 (4). – P. 25-29.
75. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 / R. Beyrouti, M.E. Adams, L. Benjamin [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91 (8). – P. 889-891.
76. 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.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30638 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054-1062.
77. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – DOI 10.1016/ S01406736(20)30183-5 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506.
78. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). / J.L. Vincent, J.Y. Lefrant, K. Kotfis [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-017-5043-2 // *Intensive Care Med*. – 2018. – Vol. 44 (3). – P. 337-344.

79. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases / C. Magro, J.J. Mulvey, D. Berlin [et al.]. – DOI 10.1016/j.trsl.2020.04.007 // *Transl Res.* – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13.
80. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T.J. Guzik, S.A. Mohiddin, A. Dimarco [et al.] // *Cardiovascular research.* – 2020. – Vol. 116 (10). – P. 1666-1687.
81. COVID-19 in Smokeless Tobacco Habitues: Increased Susceptibility and Transmission / R.B. Gaunkar, A. Nagarsekar, K.M. Carvalho [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.8824 // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12 (6). – P. e8824.
82. COVID-19 Pandemic / H. Ritchie; E. Mathieu; L. Rodés-Guirao [et al.] // *Our World in Data.* (Online Resource). – URL: <https://ourworldindata.org/coronavirus> (дата обращения: 2.04.2025).
83. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-06033-2 // *Intensive Care Medicine.* – 2020. – Vol. 46 (6). – P. 1099-1102.
84. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30628-0 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1033-1034.
85. COVID-19-Associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages / A. Radmanesh, A. Derman, Y.W. Lui [et al.]. – DOI 10.1148/radiol.2020202040 // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297 (1). – P. E223-E227.
86. Creel-Bulos C. Acute cor pulmonale in critically ill patients with COVID-19 / C. Creel-Bulos, M. Hockstein, N. Amin // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. e70.
87. Critical Illness-Associated Cerebral Microbleeds / E.M. Fanou, J.M. Coutinho, P. Shannon [et al.]. – DOI 10.1161/strokeaha.116.016289 // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48, № 4. – P. 1085-1087.

88. Degen C. Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19 pneumonia / C. Degen, T. Lenarz, K. Willenborg. – DOI 10.1016/j.mayocp.2020.05.034 // Mayo Clin Proc. – 2020. – Vol. 95. – P. 1801-1803.
89. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis / Z. Li, Y. Yi, X. Luo [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.25727 // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92 (9). – P. 1518-1524.
90. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? / A. Huertas, D. Montani, L. Savale [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01634-2020 // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56 (1). – P. 2001634.
91. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, J.F. Andreas, S. Peter [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30937-5 // Lancet. – 2020. – Vol. 395(10234). – P. 1417-1418.
92. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19 / G.R. Abraham, R.E. Kuc, M. Althage [et al.]. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007 // J Mol Cell Cardiol. – 2022. – Vol. 167. – P. 92-96.
93. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21 / COVID-19 Excess Mortality Collaborators. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)02796-3 // Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10334). – P. 1513-1536.
94. Fulminant Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children / Y. Yae, G. Kawano, T. Yokochi [et al.]. – DOI 10.1016/j.braindev.2018.11.007 // Brain Dev. 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 373-377.
95. Gale C. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance / C. Gale, M.A. Quigley, A. Placzek. – DOI 10.1016/S2352-4642(20)30342-4 // Lancet Child Adolesc Health. – 2020. – Vol. 5 (2). – P. 113-121.
96. Gattinoni L. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? / L. Gattinoni, D. Chiumello, S. Rossi // Crit Care. – 2020. – Vol. 24. – P. 154-155.

97. Gebicki J. Can the microcirculatory response to hypoxia be a prognostic factor for Covid-19? / J. Gebicki, J. Katarzynska, A. Marcinek. – DOI 10.1016/j.resp.2020.103478 // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2020. – Vol. 280. – P. 103478.
98. Geier M.R. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality / M.R. Geier, D.A. Geier // *Med Hypotheses.* – 2020. – Vol. 140. – P. 109760-109766.
99. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1494 // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 715-731.
100. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients / F. Hasty, G. García, C.H. Dávila [et al.]. – DOI 10.1093/milmed/usaa405 // *Military medicine.* – 2020. – Vol. 186 (1-2). – P. e34-e38.
101. How SARS-Cov-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of Sapienza University, Italy / A. Daniele, M. Palmieri, A. Frati, A. Santoro, A. Pesce // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2020. – Vol. 79. – P. 231-236
102. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection / B. Diao, Z. Feng, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-021-22781-1 // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 2506.
103. Immune dysregulation and system pathology in COVID-19 / M. Jamal, H.I. Bangash, M. Habiba [et al.]. – DOI 10.1080/21505594.2021.1898790 // *Virulence.* – 2021. – Vol. 112 (1). – P. 918-936.
104. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations / T.C. Hanff, M.O. Harhay, T.S. Brown [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa329 // *Clin. Infect. Dis.* Online ahead of print. – 2020. – Vol. 71 (15). – P. 870-874.

105. Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs / U. Jain. – DOI 10.7759/cureus.9540 // Cureus. – 2020. – Vol. 3. – P. e9540.
106. Jin Y. Diagnostic performance of miR-214, BNP, NT-proBNP and soluble ST2 in acute heart failure / Y. Jin, S. Wei, L. Yao. – DOI 10.1111/ijcp.14643 // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75 (10). – P. e14643.
107. Jozwiak M. Pressure waveform analysis / M. Jozwiak, X. Monnet, J.L. Teboul // Anesth Analg. – 2018. – Vol. 126. – P. 1930-1933.
108. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach / F. van de Veerdonk, M.G. Netea, M. van Deuren [et al.]. – DOI 10.20944/preprints202004.0023.v1 // Preprints. – 2020. – URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0023/v1> (date of access: 01.04.2025)
109. Koeller K.K. Viral and Prion Infections of the Central Nervous System: Radiologic-Pathologic Correlation: From the Radiologic Pathology Archives / K.K. Koeller, R.Y. Shih. – DOI 10.1148/rg.2017160149 // Radiographics. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 199-233.
110. Labò N. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection / N. Labò, H. Ohnuki, G. Tosato // Cells. – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 1583.
111. Lang T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI 10.18243/eon/2016.9.7.4 // Medical Writing. – 2016. – Vol. 25(3). – P. 31-36.
112. Li Y.C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.C. Li, W.Z. Bai, T. Hashikawa. – DOI 10.1002/jmv.25728 // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 552-555.
113. Lu C.W. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored / C.W. Lu, X.F. Liu, Z.F. Jia. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30313-5 // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10224). – P. e39.
114. Lu G. Dynamic changes in routine blood parameters of a severe COVID-19 case / G. Lu, J. Wang // Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. – 2020. – Vol. 508. – P. 98-102.

115. Madjid M. Potential effects of the coronaviruses on the cardiovascular system. A review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S.D. Solomon. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.1286 // JAMA cardiology. – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 831-840.
116. Michard F. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? / F. Michard, D. Chemla, J.L. Teboul // Crit Care. – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 144.
117. Microcirculation-guided resuscitation in sepsis: the next frontier? / E. Damiani, A. Carsetti, E. Casarotta [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2023.1212321 // Front Med (Lausanne). – 2023. – Vol. 10. – P. 1212321.
118. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia / E. Kanoore, E. Caminos, G. Ferrara [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2020.10.002 // J Crit Care. – 2021. – Vol. 61. – P. 73-75.
119. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment / Y. Zhou, J. Xu, Y. Hou [et al.] // Alzheimers Res Ther. – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 110.
120. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain / E. Song, C. Zhang, B. Israelow [et al.] // J Exp Med. – 2021. – Vol. 218 (3). – P. e20202135.
121. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382 (23). – P. 2268-2270.
122. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2020.1127 // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 683-690.
123. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series / J. Matschke, M.Lütgehetmann, Ch. Hagel [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(20)30308-2 // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19 (11). – P. 919-929.

124. Neuropsychological Outcomes of Childhood Acute Necrotizing Encephalopathy / T.A. Williams, R.K. Brunson, K.L.O. Burton [et al.]. – DOI 10.1016/j.braindev.2019.07.007 // Brain Dev. – 2019. – Vol. 41, № 10. – P. 894-900.
125. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis / H. Zhang, Y. Wang, M. Qu [et al.]. – DOI 10.1002/ctm2.1170 // Clin Transl Med. – 2023. – Vol. 13 (1). – P. e1170.
126. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / S. Sriwastava, M. Tandon, S. Kataria [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-020-10263-1 // J Neurol. – 2021. – Vol. 268 (8). – P. 2690-2696.
127. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear / J.O. Li, D.C. Lam, Y. Chen, D. Ting. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2020-315994 // The British journal of ophthalmology. – 2020. – Vol. 104 (3). – P. 297-298.
128. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement / X. Zhao, H. Li, C. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/clc.23760 // Clin Cardiol. – 2022. – Vol. 45 (1). – P. 68-74.
129. Obesity and SARS CoV-2: a population to safeguard / M. Watanabe, R. Risi, D. Tuccinardi [et al.]. – DOI 10.1002/dmrr.3325 // Diabetes Metab Res Rev. – 2020. – Vol. 36 (7). – P. e3325.
130. Pathophysiology of SARS-CoV-2: Targeting of endothelial cells renders a complex Disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response / C. Bryce, Z. Grimes, E. Pujadas [et al.]. – DOI 10.1101/2020.05.18.20099960 // The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv. – 2020. – Vol. 34 (8). – P. 1456-1467.
131. Perico L. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade / L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi. – DOI 10.1159/000507305 // Nephron. – 2020. – Vol. 44 (5). – P. 213-221.
132. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E.D. Hottz, I.G. Azevedo-

- Quintanilha, L. Palhinha [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2020007252 // Blood. – 2020. – Vol. 136 (11). – 1330-1341.
133. Prognostic Value of Sublingual Microcirculation in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Tang, Y. Shi, Q. Dong [et al.]. – DOI 10.1177/08850666241253800 // J Intensive Care Med. – 2024. – Vol. 39 (12). – P. 1221-1230.
134. Real-time data show virus hit to global economic activity // Financial Times : [website]. – URL: <https://www.ft.com/content/d184fa0a-6904-11ea-800d-da70cff6e4d3> (date of access: 02.04.2025)
135. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection / E. Argulian, K. Sud, B. Vogel [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2020.05.010 // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13 (11). – P. 2459-2461.
136. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.]. – DOI 10.1001/jamainternmed.2020.0994 // JAMA Intern Med. – 2020. – Vol. 180 (7). – P. 934-943.
137. Rismanbaf A. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. Arch / A. Rismanbaf, S. Zarei // Acad. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 8 (1). – e17.
138. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19 / K. Nalleballe, S. Reddy Onteddu, R. Sharma [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2020.06.020 // Brain Behav Immun. – 2020. – Vol. 88. – P. 71-74.
139. Sriwijitalai W. Hearing loss and COVID-19: a note / W. Sriwijitalai, V. Wiwanitkit. – DOI 10.1016/j.amjoto.2020.102473 // American journal of otolaryngology. – 2020. – Vol. 41. – P. 102473.
140. The effect of leukocytes on the activity of cardiovascular vascular system in women with high blood pressure / B.I. Kuznik, S.O. Davydov, E.S. Guseva [et al.] // Human physiology. – 2019. – Vol. 45, № 6. – P. 76-85.
141. The effect of the old age protein CCL11 chemokine on the state of the hemostasis system and cardiohemodynamic functions in women with essential

- hypertension / B.I. Kuznik, S.O. Davydov, E.S. Guseva [et al.] // *Thrombosis, hemostasis and rheology*. – 2018. – Vol. 3. – P. 3-10.
142. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know / I.B.S.D.S. Costa, C.S. Bittar, S.I. Rizk [et al.]. – DOI 10.36660/abc.20200279 // *Arq Bras Cardiol*. – 2020. – Vol. 114 (5). – P. 805-816.
143. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune* / J. Machhi, J. Herskovitz, A.M. Senan [et al.] // *Pharmacology*. – 2020. – Vol. 15 (3). – P. 359-386.
144. The pandemic's true death toll // *The Economist* : [website]. – URL: <https://www.economist.com/graphic-detail/coronavirus-excess-deaths-estimates> (date of access:02.04.2025)
145. Tibirica E. Importance of the evaluation of systemic microvascular flow and reactivity in critically ill patients with coronavirus disease 2019 - COVID-19 / E. Tibirica, A. De Lorenzo. – DOI 10.1016/j.mvr.2020.104028 // *Microvasc Res*. – 2020. – Vol. 131. – P. 104028.
146. Tobin M.J. Basing respiratory management of coronavirus on physiological principles // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – №1. – P. 202-204.
147. Uranaka T. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue / T. Uranaka, A. Kashio, R. Ueha. – DOI 10.1002/lary.29324 // *The Laryngoscope*. – 2020. – Vol. 131 (6). – P. E2013-E2017.
148. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda [et al.] // *Hypertens Res*. – 2002. – Vol. 25. – P. 359-364.
149. Wysocki J. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System / J. Wysocki, A. Schulze, D. Batlle. – DOI 10.3390/biom9120886 // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9 (12). – E886.

150. Yao H. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic / H. Yao, J.-H. Chen, Y.-F. Xu. – DOI 10.1016/S2215-0366(20)30090-0 // *Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7, № 4. – e21.
151. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments / S.J. Yong. – DOI 10.1080/23744235.2021.1924397 // *Infect Dis (Lond)*. – 2021. – Vol. 53 (10). – P. 737-754.
152. Zegarra-Parodi R. Laser Doppler Flowmetry in Manual Medicine Research / R. Zegarra-Parodi, E.J. Snider, P.Y.S. Park, B.F. Degenhardt. – DOI 10.7556/jaoa.2014.178 // *Journal of Osteopathic Medicine*. – 2014. – Vol. 114, № 12. – P. 908-909.