

шау

На правах рукописи

Шаповалов Юрий Константинович

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

**3.3.3. Патологическая физиология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Чита – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Егорова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, г. Санкт-Петербург

Власова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, г. Саранск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск

Защита состоится «__» июля 2025 года в __⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

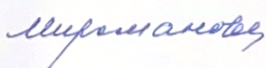
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, <http://chitgma.ru>)

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В настоящее время считается общепринятой точка зрения, что у лиц с тяжелой степенью COVID-19 возникает имунотромбоз, 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 [Wu С., 2020], активацией системы комплемента по лектиновому пути [Watanabe М., 2020] и развитием «цитокинового шторма» [Старшинова А.А., 2020].

Важным звеном патогенеза COVID-19 тяжелой степени являются нарушения гемодинамики, которые, в свою очередь, способны усугублять нарушения микроциркуляции и дисфункцию эндотелия [Ладожская-Гапеев Е.Е., 2021]. 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 [Tang А., 2024]. Активно изучаются взаимосвязи и сопряжения изменений микрокровотока и гемодинамики при инфекционных процессах, в том числе при сепсисе вирусного и бактериального генеза [Damiani Е., 2023]. Перспективным направлением являются исследования состояния и функции сосудистого эндотелия при разных фенотипах сепсиса [Zhang Н., 2023].

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 вариации объемной скорости сердечного выброса относительно изменений общего периферического сопротивления сосудов, динамика колебаний микрокровотока миогенного генеза относительно сдвигов линейной скорости кровотока.

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. Проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 18 здоровых испытуемых и 81 пациент с диагнозом COVID-19 на базе моностационара для лечения больных коронавирусной инфекцией. В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные, функциональные, статистические методы исследования.

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 при заболевании 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. Методика исследования одобрена на заседании локального этического комитета при ФГБУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 101 от 15.04.2020 г.).

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, 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, выводов, практической рекомендации, перспектив дальнейшего исследования и списка литературы, включающего 152 источника (56 отечественных и 96 зарубежных). Работа иллюстрирована 28 таблицами и 8 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Учитывая нестандартную процедуру обследования пациентов, исследование относится к интервенционному, по длительности – к продолжительному.

В период с 2020 по 2021 гг. проведено исследование 81 пациента с диагнозом COVID-19 на базе моностационара для лечения больных

коронавирусной инфекцией в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» и 18 здоровых испытуемых на базе ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 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.

Регистрация *параметров гемодинамики* выполнялась неинвазивным методом объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппаратно-программного комплекса КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия).

Исследование *локальной микроциркуляции, вариабельности сердечного ритма* осуществлялось с использованием аппарата mDLS (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel).

Функциональные методы исследования применялись одномоментно, однократно, в раннюю респираторную фазу (7-14 сутки от начала заболевания).

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

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

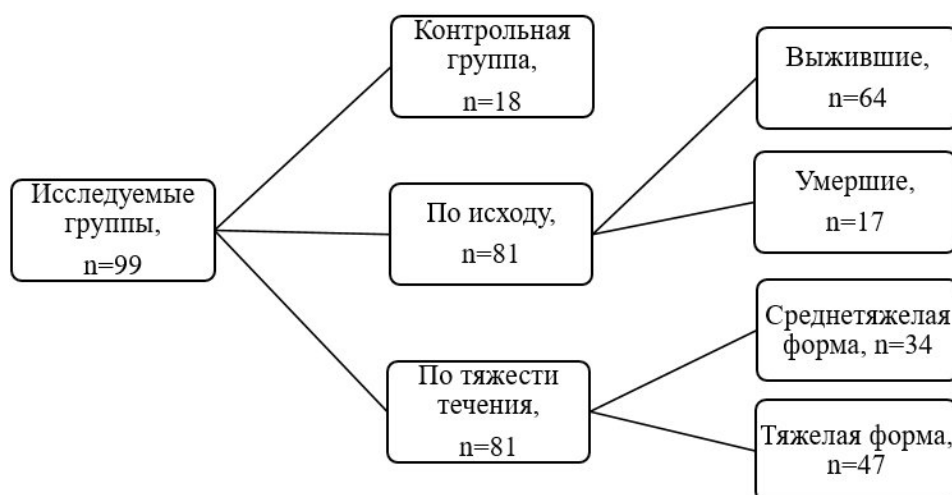


Рисунок 1 – Распределение групп исследуемых

Статистическая обработка материала. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (США). 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. Корреляционная связь при значении r Спирмена менее 0,3 считалась слабой, 0,3-0,7 средней силы и более 0,7 – сильной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния гемодинамики при COVID-19

Показатели системной гемодинамики в зависимости от исхода COVID-19

При оценке макрогемодинамических показателей выявлено, что срАД больше на 18% ($p=0,017$) и СКАДп больше на 26% ($p=0,022$) в группе выживших относительно группы исследуемых, у которых заболевание закончилось летальным исходом (табл. 1).

При неблагоприятном исходе COVID-19 по сравнению с выжившими меньше показатели ударного объема на 29% ($p=0,013$), ударного индекса – на 31% ($p=0,004$), объемной скорости выброса – на 17% ($p=0,043$), мощности сокращения левого желудочка – на 38% ($p=0,013$), расхода энергии – на 19% ($p=0,018$) (таблица 1).

При оценке величин сосудистых параметров гемодинамики установлено, что скорость пульсовой волны в группе пациентов с летальными исходами меньше на 17% ($p=0,0003$) (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели макрогемодинамики у больных в зависимости от исхода COVID-19 (Me [P25; P75])

Показатель	Пациенты с COVID-19		p
	Клиническое выздоровление, n=64	Летальный исход, n=17	
<u>СрАД мм рт.ст.</u>	90,0 [78,0; 98,0]	74,0 [72,0; 78,0]	0,017
<u>СКАДп мм рт.ст./с</u>	288,0 [243,0; 317,0]	212,0 [200,0; 264,0]	0,022
УО, мл	77,0 [66,5; 93,0]	55,0 [50,5; 69,0]	0,013
УИ, мл/м ²	43,0 [38; 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
СПВ, см/с	1010,0 [940,0; 1130,0]	843,0 [792,0; 866,0]	0,0003

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.

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

Значение УО при тяжелой степени COVID-19 на 18,2% больше ($p=0,036$), чем при среднетяжелой (таблица 2).

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 среднетяжелого течения (таблица 2).

Таким образом, при среднетяжелой форме COVID-19 относительно здоровых снижалось значение среднего, пульсового и ударного артериального давления, а также скорости пульсовой волны. В случае тяжелого течения COVID-19, относительно пациентов со среднетяжелым течением заболевания, выше ударный объем и пульсовое артериальное давление, при этом меньше общее периферическое сопротивление сосудов.

Таблица 2 – Изменение показателей сердечной деятельности у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести течения заболевания ($M \pm SD$)

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	$p_1=0,001$, $p_2=0,359$, $p_3=0,017$
УО, мл	71,4 ± 20,1	64,4 ± 13,8	76,1 ± 19,4	$p_1=0,266$, $p_2=0,461$, $p_3=0,036$
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	$p_1=0,003$, $p_2=0,026$, $p_3=0,240$
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	$p_1=0,853$, $p_2=0,182$, $p_3=0,015$

Примечание: p_1 – группа контроля и средней степени тяжести; p_2 – группа контроля и тяжелая степень; p_3 – 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 $\text{дин} \times \text{с} / \text{см}^5$ (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»).

Оценка вариабельности ритма сердца при COVID-19

Установлено, что частота сердечного ритма у включенных в исследование больных COVID-19 существенно не отличалась от нормы (таблица 3). При этом у пациентов обеих исследуемых групп наблюдается снижение в 2 раза показателей SDSD, 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 SDSD 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% ($p<0,0001$).

Таблица 3 – Вариабельность сердечного ритма у больных среднетяжелой и тяжелой степенью COVID-19 (Me [P25; P75])

Исследуемые показатели	Контроль, n=18	Пациенты с COVID-19		p
		Среднетяжелая форма, n=34	Тяжелая форма, n=47	
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]	$p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$, $p_3 = 0,83$

Примечание (с поправкой на множественное сравнение *Hotmel*): p_1 – группа контроля и среднетяжелые пациенты; p_2 – группа контроля и тяжелые больные; p_3 – среднетяжелые и тяжелые пациенты.

Состояние микроциркуляции при COVID-19

Оценка состояния микроциркуляции в зависимости от исхода COVID-19

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 HI3 был снижен на 35% у умерших ($p=0,021$) (таблица 4).

Установлено, что в группе с летальным исходом относительно выживших соотношение HI1/HI3 было выше на 48% (2,27 [1,39; 3,00] vs 1,53 [1,03; 2,18], $p=0,024$); показатель RHI1 превышал на 17% (0,41 [0,33; 0,48]) vs 0,35 [0,31; 0,41]), $p=0,023$), а RHI3 был меньше на 13% (0,20 [0,16; 0,23] vs 0,23 [0,19; 0,28], $p=0,046$), соответственно.

Таблица 4 – Показатели микроциркуляции у больных в зависимости от исхода COVID-19 (Me [P25; P75])

Исследуемые показатели	Клиническое выздоровление, n=64	Летальный исход, n=17	p
HI3	901,00 [620,00; 1220,00]	589,00 [363,00; 905,00]	0,021
HI1/HI3	1,53 [1,03; 2,18]	2,27 [1,39; 3,00]	0,024
RHI1	0,35 [0,31; 0,41]	0,41 [0,33; 0,48]	0,023
RHI3	0,23 [0,19; 0,28]	0,20 [0,16; 0,23]	0,046

Анализ выявил, что шансы летального исхода при COVID-19 возрастают с уменьшением 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], $p<0,001$), с одновременным увеличением 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], $p=0,002$).

При неблагоприятном исходе при 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».

Оценка состояния микроциркуляции в зависимости от степени тяжести COVID-19

При среднетяжелой форме показатель RHI составил 0,39 [0,37; 0,44] и был больше на 10,3%, чем при тяжелой форме 0,35 [0,32; 0,44] ($p=0,021$), при этом значение RHI3 в группе тяжелого течения 0,22 [0,17; 0,28] больше на 15,8%, чем в группе среднетяжелого течения 0,19 [0,17; 0,21] ($p=0,021$). Показатель PULSE2 превышал таковой на 4,1% в группе тяжелого течения 0,76 [0,71; 0,81] в сравнении с группой пациентов со среднетяжелой формой 0,73 [0,69; 0,77] ($p=0,048$) (рисунок 2).

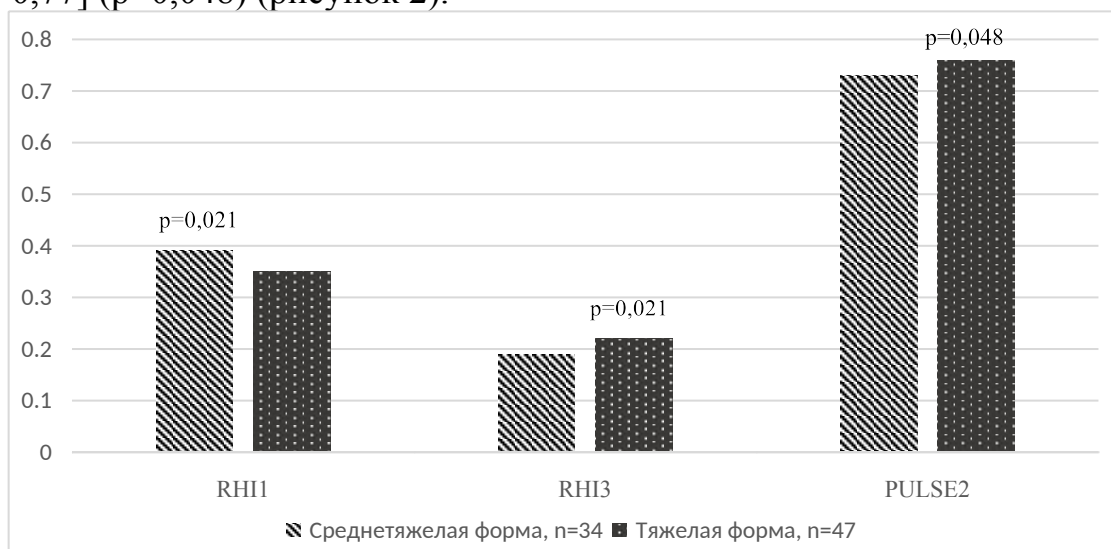


Рисунок 2 – Показатели микроциркуляции у больных в зависимости от степени тяжести COVID-19 (Me [P25; P75])

Примечание: p – статистическая разница между группами со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

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

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

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 ($p=0,042$) (табл. 5).

Таблица 5 – Показатели биомаркеров, состояния и регуляции гемодинамики у больных среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 (Me [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]	$p_1=0,2$, $p_2=0,2$, $p_3=0,042$
BNP, пг/мл	35,0 [26,7; 45,3]	157,0 [143,5; 183,6]	165,5 [133,5; 232,9]	$p_1<0,001$, $p_2=0,6$, $p_3<0,001$
NT-proBNP, пг/мл	107,5 [73,8; 170,9]	39,1 [35,7; 52,0]	49,0 [40,0; 66,5]	$p_1<0,001$, $p_2=0,1$, $p_3<0,001$
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.

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

При сравнении группы показателей сердечной деятельности у тяжелобольных выявлено увеличение показателей СВ на 12% ($p=0,003$), УО – на 21% ($p=0,005$), ОСВ – на 17% ($p=0,003$), МСЛЖ – на 26% ($p=0,01$) (таблица 6).

Таблица 6 – Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от показателей сердечной деятельности (Me [P25; P75])

Параметры исследования	Пациенты с COVID-19		Тестовая статистика
	Среднетяжелая форма, n=34	Тяжелая форма, n=47	
СВ, л/мин	5,0 (4,9; 5,2)	5,6 (5,6; 5,9)	U=487,0, $p=0,003$
УО, мл	68,5 (64,0; 70,4)	83,0 (77,9; 85,1)	U=506,5, $p=0,005$
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, $p=0,01$

При анализе влияния группы сосудистых показателей обнаружено повышение СПВ у больных тяжелой формой на 6% ($p=0,049$) и снижение ОПСС на 11% ($p=0,001$) (рисунок 3).

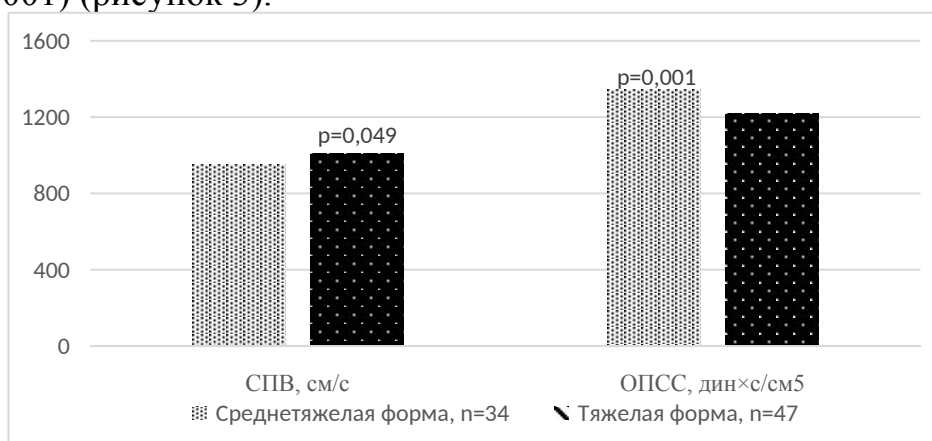


Рисунок 3 – Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от сосудистых показателей (Me [P25; P75])

Примечание: p – статистическая разница между группами со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

Оценка микроциркуляторных показателей выявила, что у тяжелых больных происходит снижение относительно пациентов со 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 7).

Таблица 7 – Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от вариабельности сердечного ритма (Me [P25; P75])

Параметры исследования	Пациенты с COVID-19		Тестовая статистика
	Среднетяжелая форма, n=34	Тяжелая форма, n=47	
HR	76,50 (75,1; 80,7)	75,00 (71,50; 77,40)	U=706,0, p=0,03
RHI1	0,39 (0,39; 0,41)	0,35 (0,35; 0,38)	U=558,0, p=0,02
RHI3	0,19 (0,19; 0,20)	0,22 (0,22; 0,24)	U=558,0, p=0,02
PULSE2	0,73 (0,70; 0,73)	0,76 (0,74; 0,76)	U=592,0, p=0,048

Таким образом, по мере прогрессирования степени тяжести течения 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 степени 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 степень тяжести 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; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). 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 8).

Таблица 8 – 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

Нами установлено, что наиболее существенный вклад в усугубление степени тяжести течения COVID-19 вносят показатели: САД (0,06), АДп (0,07), УО (0,06) и БАД (0,05).

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 $< 0,05$ (рисунок 4).

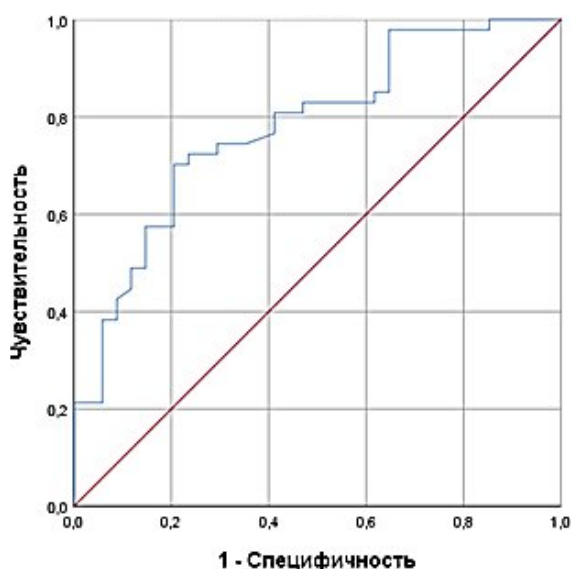


Рисунок 4 – Результат ROC-анализа влияния исследуемых параметров на степень тяжести течения COVID-19

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.

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 5).

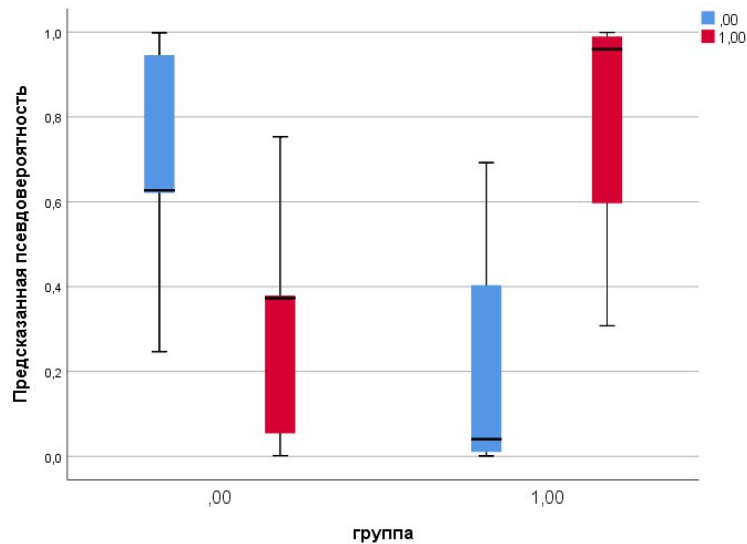


Рисунок 5 – Оценка эффективности дифференциации диагностики средней и тяжелой степени тяжести течения COVID-19 в исследуемых группах

Полученная нейронная сеть обладает высокой ценностью для диагностики как среднетяжелой, так и тяжелой форм COVID-19. 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.

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 6).

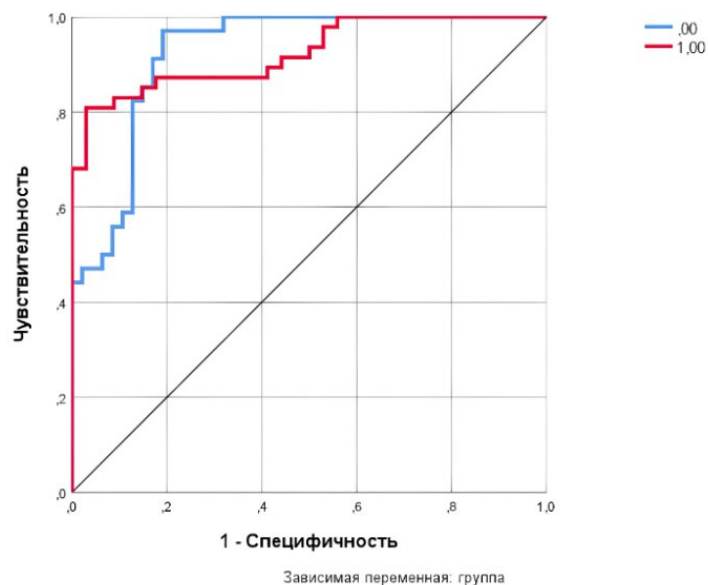


Рисунок 6 – Анализ влияния исследуемых параметров на степень тяжести течения COVID-19

Для подтверждения оптимальности выбора исходной архитектуры многослойного персептрона 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%.

Взаимосвязь состояния макрогемодинамики и микроциркуляции при COVID-19

С целью оценки механизмов изменений гемоциркуляции проведено исследование взаимосвязи полученных нами данных. При оценке взаимосвязи осцилляторных параметров работы сердца и биомаркеров между общим уровнем NO и ДАД выявлена слабая прямая корреляционная связь ($r=0,24$; $p=0,031$). Возрастание концентрации нитритов, вероятно, отражает компенсаторные механизмы при увеличении диастолического артериального давления, при этом секреторная активность клеток эндотелия направлена на сохранение микрокровотока в тканях.

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.

При анализе взаимосвязей параметров гемодинамики и микроциркуляции обнаружена слабая прямая связь между СКлин и MAYER1 ($r=0,22$; $p=0,049$). Данная ассоциация объясняется тем, что активность колебаний сосудистой стенки в миогенном диапазоне меняется в зависимости от напряжения сдвига на сосудистую стенку. Выявлена обратная слабая связь между RESP1 и NT-proBNP ($r=0,23$; $p=0,042$) (таблица 9). Состояние венозного возврата при дыхательной недостаточности неизбежно меняется, в результате чего, вероятно, и происходят изменения секреции NT-proBNP.

Таблица 9 – Взаимосвязь показателей микроциркуляции и натрийуретических пептидов

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

Примечание: * корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя), ** корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Между общим уровнем метаболитов NO и NEUR1 установлена обратная корреляционная связь средней силы ($r=-0,31$; $p=0,006$), 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 ($r=-0,26$; $p=0,021$). Выявленные взаимосвязи объясняются тем, что концентрация нитрооксида азота отражает секреторную активность эндотелия в отношении поддержания оптимального тканевого кровотока на фоне сдвигов вегетативной нервной системы и гуморальных регуляторов состояния кровотока.

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 органных нарушений при COVID-19 (рисунок 7).

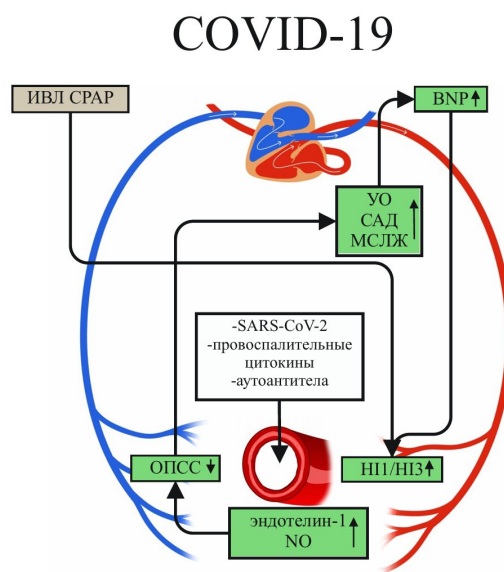


Рисунок 7 – Механизмы взаимосвязей системной гемодинамики и микроциркуляции при COVID-19

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 альвеоларно-

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.

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 (дин×с/см⁵); 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 $< 0,05$.

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×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 вариабельности 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 ($r=0,22$; $p=0,049$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России:

1. Состояние гемодинамики в зависимости от тяжести течения COVID-19 / Ю.К. Шаповалов, Д.С. Шилин, Е.В. Егорова [и др.]. – DOI 10.35177/1994-5191-2022-4-1 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 4. – С. 6–9.
2. 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.
3. 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: 25.03.2025).
4. Состояние микроциркуляторной гемодинамики у больных среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 / Б.И. Кузник, Ю.Н. Смоляков, Ю.К. Шаповалов [и др.]. – DOI 10.47056/0365-9615-2021-171-4-463-468 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 4. – С. 463–468. (Scopus)

Публикации в прочих изданиях:

5. Состояние гемодинамики и вариабельность сердечного ритма у тяжелобольных COVID-19 в разгар заболевания и в процессе реабилитации / Б.И. Кузник, Ю.Н. Смоляков, Ю.К. Шаповалов [и др.]. – DOI 10.25555/THR.2021.1.0959 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 1. – С. 31–39. (Scopus)
6. 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/YMJ.2021.75.19 // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 3 (75). – С. 72–76. (Web of Science)
7. Shapovalov Yu.K. State of hemodynamics in patients with moderate severe COVID-19 / Yu.K. Shapovalov ; scientific advisers: K.G. Shapovalov, N.S. Taldykina // Медицина завтрашнего дня : материалы XXI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 19-22 апреля 2022 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 327. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-44-6.

Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ:

8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024617058 Российская Федерация. Программа для прогнозирования исхода COVID-19 / Шаповалов Ю.К., Шаповалов К.Г., Егорова Е.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2024612204 ; дата поступления 06.02.2024 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 28.03.2024. – 1 с.
9. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023614015 Российская Федерация. Программа для прогнозирования вероятности тяжелого течения COVID-19 / Шаповалов Ю.К., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2023612657 ; дата поступления 13.02.2023 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 21.02.2023. – 1 с.

Список сокращений

АД	–	артериальное давление
АДп	–	пульсовое артериальное давление
БАД	–	боковое артериальное давление
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДИ	–	доверительный интервал
МСЛЖ	–	мощность сокращения левого желудочка
ОПСС	–	общее периферическое сопротивление сосудов

OCB	–	объемная скорость выброса
OШ	–	отношение шансов
САД	–	систолическое артериальное давление
СВ	–	сердечный выброс
СрАД	–	среднее артериальное давление
УО	–	ударный объем
ENDOT	–	колебания потока, обусловленные функционированием эндотелия
HF	–	высокая частота (обусловлена вагусной активностью)
HI	–	гемодинамический индекс
HR	–	частота сердечных сокращений
LF	–	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) активности
NT-proBNP	–	NT-концевой фрагмент proBNP
NO	–	оксид азота
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, отклонения в тоне автономной нервной системы, преимущественно являются вагус-опосредованными
ROC	–	рабочая характеристика приемника
MAD	–	абсолютное отклонение медианы
SDNN	–	отражает все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность
SDSD	–	вариабельность в коротких интервалах времени