

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ"

На правах рукописи

Микаелян Карен Артурович

**ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
В-В ЭКМО У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)**

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Петрова Марина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О COVID-19 И В-В ЭКМО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Эпидемиология и классификация COVID-19	10
1.2. Факторы риска летального исхода у пациентов с COVID-19.....	11
1.3. Синдром полиорганной недостаточности при COVID-19.....	12
1.4. Экстракорпоральная мембранная оксигенация: принципы и механизмы..	22
1.5. Показания и противопоказания к В-В ЭКМО	27
1.6. Особенности респираторной поддержки при проведении В-В ЭКМО.....	29
1.7. Летальность при применении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Сбор данных.....	41
2.2. Статистическая обработка данных	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1. Общая характеристика исследуемых групп	48
3.2. Сравнительный анализ.....	52
3.3. Отбор параметров, оказывающих влияние на летальный исход	64
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	71
4.1. Демографические и антропометрические параметры	71
4.2. Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ и В-В ЭКМО.....	72
4.3. Показатели газов крови на момент инициации В-В ЭКМО	75
4.4. Потребность в вазопрессорной поддержке и медиана уровня альбумина в течение периода проведения В-В ЭКМО	76
4.5. Максимально необходимая производительность В-В ЭКМО и статический легочный комплаенс	77
4.6. Трансфузии компонентов крови в период проведения В-В ЭКМО.....	78

4.7. Тромботические и геморрагические осложнения в период проведения В-В ЭКМО.....	79
4.8. Оценка по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО	81
4.9. Острое почечное повреждение в период проведения В-В ЭКМО.....	83
4.10. Септический шок в период проведения В-В ЭКМО.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98
Приложение А. Шкала SOFA	139
Приложение Б. Классификация COVID-19	140
Приложение В. Критерии септического шока	140
Приложение Г. Показания для ЗПТ	141
Приложение Д. Критерии отлучения от В-В ЭКМО.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19, первая вспышка которой была зарегистрирована 31 декабря 2019 г в г. Ухань, Китай, была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 года [12] и стала вызовом и значимой проблемой для общественного здравоохранения: вопросы патогенеза, диагностики и лечения COVID-19 до сих пор широко дискутируются в отечественной и зарубежной медицинской литературе.

Одним из наиболее тяжелых проявлений COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), распространенность которого составляет 32,2% [95]. По данным ретроспективного исследования (n=3988) Grasselli и соавт., за первые 2 месяца пандемии летальность в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и госпитальная летальность составили 48,8% и 53,4% соответственно; большинству пациентов требовалась искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) [143].

При невозможности достижения адекватных показателей газового состава крови на фоне протективной ИВЛ и при неэффективности вспомогательных мероприятий (вентиляция в прон-позиции, применение ингаляционных легочных вазодилататоров) последней опцией обеспечения газообмена является вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (В-В ЭКМО), которая является методом протезирования функции лёгких и, в данном случае, служит «мостом» к её восстановлению, создавая условия для репаративных процессов в легочной ткани. Несмотря на все более широкое внедрение технологии в клиническую практику и опыт использования при острой дыхательной недостаточности различной этиологии, летальность при использовании В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 остается высокой: по данным реестра Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) на 2-й квартал 2026 года, госпитальная летальность составляет 48% [125].

Актуальные клинические рекомендации по лечению COVID-19 подразумевают применение В-В ЭКМО при неэффективности ИВЛ, дальнейшее продолжение которой с непротективными параметрами способствует вторичному легочному повреждению [24, 44]. Исходя из данного принципа, тактика респираторной поддержки у данной группы пациентов подразумевает обеспечение т.н. «легочного покоя» («lung rest») с целью максимального снижения вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких (VILI) и создания условий для их восстановления. Высокие экономические затраты, необходимость в кадровых ресурсах и сложность комплексного подхода в лечении пациентов с применением В-В ЭКМО требуют взвешенной оценки рисков и пользы от метода при определении показаний и противопоказаний, возможности прогнозирования исходов и понимания о факторах, ассоциированных с летальностью, с целью их возможной коррекции и дальнейшей алгоритмизации тактики лечения.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19 с применением В-В ЭКМО путем выявления предикторов неблагоприятного исхода, построения прогностической модели и определения методов возможной коррекции факторов, ассоциированных с летальностью.

Задачи исследования

1. Оценить влияние клинико-лабораторных, антропометрических и демографических факторов на момент инициации В-В ЭКМО на госпитальную летальность у пациентов с COVID-19.
2. Проанализировать влияние лабораторных параметров, осложнений и клинических аспектов проведения В-В ЭКМО на госпитальную летальность у пациентов с COVID-19.

3. Изучить влияние временных интервалов принятия решений о переводе на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО на госпитальную летальность у пациентов с COVID-19.
4. Разработать модель прогнозирования госпитальной летальности при применении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19.

Научная новизна исследования

Проведен комплексный анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью при применении В-В ЭКМО у пациентов с тяжёлой формой COVID-19, включающий крупнейшую по данным отечественной литературы выборку пациентов данной когорты. Представлена описательная характеристика данной группы пациентов. В результате статистического анализа выявлен ряд факторов, ассоциированных с летальным исходом. Проведён регрессионный анализ с построением прогностической модели летальности у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО. В модель включены следующие значимые предикторы: развитие септического шока в период проведения В-В ЭКМО, значение PaO_2/FiO_2 на момент её инициации, время от начала заболевания до перевода на ИВЛ, а также максимальная производительность В-В ЭКМО, требуемая для достижения целевых показателей газообмена. Разработанная номограмма продемонстрировала высокую прогностическую точность: прогностическая ценность положительного результата - 66,67% (95% ДИ: 48,84% – 80,73%), отрицательного - 98,04% (95% ДИ: 93,18% – 99,46%), общая точность - 92,68% (95% ДИ: 86,56% – 96,60%); AUC 0,952.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты диссертационного исследования расширяют представления о факторах, ассоциированных с госпитальной летальностью при проведении В-В ЭКМО у пациентов с тяжелым течением COVID-19, и могут быть экстраполированы на другие группы пациентов с тяжёлой дыхательной

недостаточностью иной этиологии. Выявленные факторы продемонстрировали использование регрессионного анализа как клинического инструмента оценки риска летального исхода при использовании В-В ЭКМО у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Подчеркнута значимость использования крупных клинических выборок при разработке надёжных моделей прогнозирования. Разработанная модель может быть использована для оценки прогноза на этапе инициации В-В ЭКМО и в динамике лечения, что способствует обоснованному принятию клинических решений и оптимизации отбора пациентов для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Положения, выносимые на защиту

1. Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ $\geq 12,5$ суток, значение $PaO_2/FiO_2 \leq 76,2$ мм рт.ст. на момент инициации В-В ЭКМО, максимальная производительность В-В ЭКМО, необходимая для поддержания целевых показателей газообмена, $\geq 4,15$ л/мин, а также развитие септического шока в период проведения В-В ЭКМО являются независимыми предикторами госпитальной летальности у пациентов с тяжелой формой COVID-19.
2. Созданная на основе выявленных предикторов прогностическая номограмма позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском летального исхода, что повышает обоснованность решений об инициации В-В ЭКМО и расширяет существующие представления о факторах прогноза в данной когорте пациентов.

Апробация и внедрение результатов работы

Основные результаты и положения диссертационной работы обсуждались на Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2021) (Москва, 2021), Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2022) (Санкт-Петербург, 2022), 16-м Всемирном конгрессе по реанимации и интенсивной терапии (WICC 2023) (Стамбул, 2023), XX Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии

(Геленджик, 2023), Всемирном конгрессе по анестезиологии (WCA 2024) (Сингапур, 2024), III совместном съезде РОСЭКТ и РосЭКМО (Санкт-Петербург, 2024). Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология, отрасль науки – медицинские науки.

Личный вклад автора в исследование

Автор принимал участие в планировании и разработке дизайна исследования, а также в аналитическом обзоре релевантных литературных источников по теме диссертации. Им самостоятельно осуществлены отбор медицинской документации, сбор клинического материала, статистическая обработка, интерпретация результатов, их обобщение и систематизация, а также подготовка формулировок основных положений и выводов работы.

Публикации по теме исследования

1. Микаелян К.А., Петрова М.В., Филимонова Е.В., Базанович С.А. Предикторы летальности у пациентов с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией при COVID-19-ассоциированном ОРДС // *Общая реаниматология*. - 2024; 20 (4): 13-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-4-13-22.
2. Микаелян К.А., Петрова М.В., Филимонова Е.В., Базанович С.А. Номограмма для прогнозирования летальности при COVID-19-ассоциированном остром респираторном дистресс-синдроме с применением вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2024; 21 (2): 56-63. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-56-63.
3. Микаелян К.А., Петрова М.В., Филимонова Е.В., Жакова Ж.В. Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация в терапии тяжелой дыхательной

недостаточности (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025; 22 (3): 119-128. DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-3-119-128.

4. Mikaelyan, K.A., Tsarenko, S.V., Petrova, M.V., Davydova, L.A., Filimonova, E.V., Andreev, A.A., Etnyukov, E.V. Rationale for the Use of Cyclophosphamide in COVID 19-Associated Pulmonary Fibrosis // Latin American Journal of Pharmacy. – 2022; 41: 183-188.

Заключение этической комиссии

Диссертационное исследование прошло экспертизу этического комитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (протокол № 1/23/6 от 05 апреля 2023 г) и рекомендовано к публичной защите.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов проведенного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка использованной литературы, включающего 85 отечественных и 185 зарубежных источников, приложения. Материалы диссертации изложены на 141 листе машинописного текста, содержат 18 таблиц, 14 рисунков и 1 формулу.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О COVID-19 И В-В ЭКМО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и классификация COVID-19

В конце 2019 года в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) была зарегистрирована серия случаев пневмонии неясной этиологии с клиническими проявлениями, характерными для вирусных инфекций дыхательных путей. Возбудителем заболевания оказался ранее неизвестный коронавирус, впоследствии получивший наименование SARS-CoV-2. Эпидемический процесс распространился на все административные регионы Китая; к февралю 2020 года было зарегистрировано резкое ухудшение эпидемиологической ситуации в ряде стран, прежде всего в Южной Корее, Италии и Иране.

К источникам инфекции относятся инфицированные SARS-CoV-2 лица, включая находящиеся в инкубационном периоде и бессимптомных носителей. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют пациенты в конце инкубационного периода и в первые дни манифестации заболевания. Передача вируса осуществляется преимущественно воздушно-капельным путём, также возможны воздушно-пылевой и контактно-бытовой механизмы, среди которых первый является ведущим [44].

Инкубационный период COVID-19 до начала распространения варианта Omicron составлял от 2 до 14 суток (в среднем, 5-7 суток). Штамм Omicron характеризуется более коротким инкубационным периодом (2-7 суток, в среднем - 3-4 суток). Как правило, заболевание манифестирует с клинических симптомов острого респираторного заболевания: гипертермия, непродуктивный кашель, одышка, общая слабость, гастроинтестинальные проявления [16, 44]. Характерной особенностью, описываемой в ранних публикациях, является так называемая «тихая гипоксемия», проявляющаяся десатурацией при отсутствии клинических признаков гипоксии [11].

Согласно ранним эпидемиологическим данным, тяжёлые формы заболевания отмечались приблизительно у 20% пациентов, среди которых до 25% требовали перевода в ОРИТ [259]. Дальнейшее течение заболевания определяется степенью его тяжести, при этом особое внимание уделяется крайне тяжёлому течению с развитием ОРДС, являющегося наиболее жизнеугрожающим проявлением заболевания.

1.2. Факторы риска летального исхода у пациентов с COVID-19

По данным исследований общей популяции пациентов с COVID-19 установлено, что наибольший вклад в развитие тяжёлого течения и повышение риска летального исхода вносят типичные коморбидные факторы: пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия, а также другие хронические заболевания с риском декомпенсации [9, 14, 15, 45, 70, 71, 81]. В ретроспективном исследовании (n=1522), проведенном Глыбочко П.В. и соавт., были проанализированы исходы у реанимационных пациентов с тяжёлым течением COVID-19. В многофакторной модели факторами, ассоциированными с повышенным риском летального исхода, оказались ишемическая болезнь сердца, (HR 1,257; 95% ДИ: 1,064–1,485; p=0,007), сахарный диабет 2 типа (HR (отношение рисков) 1,300; 95% ДИ: 1,131–1,494; p<0,0001) и ожирение (HR 1,347, 95% ДИ: 1,166–1,556; p<0,0001) [15]. Согласно данным крупнейшего (n=337991) Всероссийского ретроспективного исследования, у пациентов с сахарным диабетом сочетание факторов — возраст старше 65 лет, мужской пол, длительность заболевания ≥ 10 лет и ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — ассоциировалось с более высоким риском летального исхода от COVID-19 и его осложнений [46].

Данные, полученные в исследовании на базе ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» (n >3000), показали, что наличие сахарного диабета 2 типа увеличивало риск смерти в 1,5 раза по сравнению с пациентами без диабета. Кроме того, была отмечена высокая распространённость сопутствующих состояний: артериальной гипертензии,

ишемической болезни сердца, хронической сердечной и почечной недостаточности [42, 52]. Артериальная гипертензия, в свою очередь, может быть самостоятельным независимым предиктором госпитализации в ОРИТ и летального исхода. При этом контроль гликемии и предшествующая терапия метформином, а также антигипертензивными препаратами, ассоциированы со снижением летальности [55, 79]. Среди других факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, в различных исследованиях выделяются SpO₂ менее 93%, уровень С-реактивного белка (СРБ) более 15 мг/л, тяжелое или крайне тяжелое состояние на момент госпитализации [69], а также повышение уровня лактатдегидрогеназы ≥ 300 МЕ/л и более (OR (отношение шансов) 3,05; 95% ДИ: 1,23–7,58; $p=0,016$) и СРБ ≥ 200 мг/л (OR 3,65; 95% ДИ: 1,95–6,85; $p<0,001$) [34]. В мультицентровом исследовании, охватывающем учреждения различного профиля (городские, федеральные, частные клиники), предикторами летального исхода стали показатели PaO₂ и pH на момент интубации трахеи. При этом клинические характеристики пациентов существенно различались в зависимости от типа учреждения [3]. Ряд работ указывает также на значение немодифицируемых факторов: возраста старше 71 года, индекса массы тела $\geq 29,8$ кг/м², уровня D-димера >1600 нг/мл и прокальцитонина $>3,4$ нг/мл [72].

В одноцентровом исследовании (n=403) пациентов ОРИТ с COVID-19 наиболее значимыми немодифицируемыми предикторами летального исхода являлись возраст старше 65 лет (RR (относительный риск) 2,116; 95% ДИ: 1,680–2,664; $p<0,001$) и индекс коморбидности Чарлсона (HR 1,136; 95% ДИ: 1,087–1,188; $p<0,001$) [20].

1.3. Синдром полиорганной недостаточности при COVID-19

На сегодняшний день во взаимодействии SARS-CoV-2 с организмом человека выявлен ряд патогенетических звеньев, аналогичных фазам инфекционного процесса других коронавирусов [174]. В соответствии с текущими

представлениями, в патогенезе COVID-19 выделяют 5 основных патофизиологических механизмов [146]:

- 1) прямое цитотоксическое воздействие вируса на клетки, экспрессирующие АПФ2;
- 2) дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате вирус-опосредованного ингибирования АПФ2;
- 3) нарушения иммунологического ответа;
- 4) эндотелиальное поражение и тромбовоспаление;
- 5) развитие фиброза.

Тяжелая форма COVID-19 характеризуется многообразием клинических проявлений и не ограничивается поражением лёгких. Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) характеризуется дисфункцией двух и более органов или систем, возникающей на фоне критического состояния. Развитие СПОН у пациентов с COVID-19 ассоциировано со значительным увеличением летальности [269]. Основными предполагаемыми патогенетическими механизмами СПОН являются синдром выброса цитокинов, оксидативный стресс и эндотелиальный тромбовоспалительный синдром с мультиорганным поражением на уровне микроциркуляторного русла [47].

Экспрессия АПФ2 - ключевого компонента РААС - представлена множеством локализаций в организме: мембранный белок был обнаружен в эпителии лёгких, проксимальных канальцах нефрона, кардиомиоцитах, клетках эпителия подвздошной кишки, пищевода и мочевого пузыря [270]. Высокая аффинность SARS-CoV-2 к АПФ2 определяет его вирулентность, а широкое представительство в тканях объясняет ключевые органы-мишени для инфекции [187, 269].

Поражение лёгких при COVID-19

Широкая экспрессия АПФ2 в альвеолоцитах II типа, большая площадь поверхности и богатая васкуляризация делают лёгкие основной мишенью для проникновения, репликации и диссеминации SARS-CoV-2 [146]. Морфологически

поражение лёгких при COVID-19 характеризуется диффузным альвеолярным повреждением (ДАП) с типичными фазами (экссудативная, ранняя и поздняя пролиферативная) и их сочетанием. В экссудативной фазе преобладают лимфоцитарные инфильтраты, в пролиферативной — макрофагальные, с последующим ремоделированием гиалиновых мембран и исходом в интерстициальный фиброз [51, 60]. В исследовании аутопсийного материала пациентов, умерших от COVID-19, которым проводилась ИВЛ и В-В ЭКМО, Конторщиков А.С. и соавт. также выявили характерные изменения, включая десквамацию эндотелия [31]. Повышение сосудистой проницаемости с развитием гипергидратации легочной ткани обусловлено как прямым повреждением лёгких, так и опосредованным в виде повреждения эндотелия вследствие синдрома выброса цитокинов [193]. Потенциальным отсроченным последствием поражения лёгких при COVID-19 является развитие легочного фиброза, как правило, возникающего в результате длительного воспаления и повреждения [112, 183]. Процесс репарации лёгких включает в себя ангиогенез, активацию фибробластов и отложение коллагена. Центральную роль в данном процессе играют альвеолярные макрофаги, фагоцитирующие фрагменты разрушенных альвеол и вырабатывая цитокины и факторы роста, способствующие восстановлению легочной ткани. Однако при персистирующем или тяжелом повреждении базальной мембраны активность фибробластов сохраняется, что ведет к трансформации организующейся ткани в фибротическую [196, 245].

Наиболее специфичным и широко используемым методом визуализации легочного поражения при COVID-19 является компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки [67]. В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании (n=13003), проведённом в медицинских организациях первичного звена, установлено, что риск летального исхода возрастал в среднем на 38% при переходе от каждой стадии шкалы «КТ 0–4» к следующей (95% ДИ: 17,1–62,6%) и на 8,6% каждый 5-летний промежуток возраста пациента (95% ДИ: 0,8–17,0%) [48]. Другой крупный (n=38051) анализ продемонстрировал трехкратное (p=0,010)

увеличение риска смерти у пациентов со степенью изменений КТ-4 в сравнении с КТ-0 [49]. Помимо прогностической ценности, КТ может быть применима в определении гистологических фаз ДАП и длительности заболевания. В исследовании Паршина В.В. и соавт. было продемонстрировано соответствие КТ-признаков фазам легочного повреждения: признак «матового стекла» соответствовал экссудативной фазе (до 8 сут), «булыжная мостовая» - экссудативно-пролиферативной (до 10 сут), фаза «консолидации» - организующейся пневмонии и пролиферативной фазе ДАП (от 8 до 20 сут) [53].

Широкое применение также получило ультразвуковое исследование (УЗИ) лёгких, позволяющее с высокой специфичностью и точностью прикроватно выявить аналогичные КТ признаки, что может быть использовано при сортировке [13, 43, 73, 82]. По данным проспективного обсервационного исследования (n=388) чувствительность метода в диагностике поражения лёгких при COVID-19 составила 95,3%, специфичность – 85,4% (95% ДИ: 0,961-0,991; $p < 0,001$; AUC 0,976) [38].

Несмотря на соответствие большинства случаев COVID-19-ассоциированного ОРДС Берлинским критериям [129] и актуальным дефинициям [181], COVID-19 зачастую характеризуется тяжелой гипоксемией при относительно нормальном легочном комплаенсе, что нетипично для классического тяжелого ОРДС [25]. Клиническая картина может различаться по степени диспноэ, гиперкапнии, эффекту от терапии легочными вазодилататорами и эффективности вентиляции в прон-позиции. На основе анализа серии клинических случаев Gattinoni и соавт. описали два фенотипа COVID-19-ассоциированного ОРДС [138]. Для L-фенотипа характерны нарушение перфузии, шунтирование и сохранённый легочный комплаенс; в данном случае умеренные уровни положительного давления конца выдоха (PEEP) способствуют перераспределению кровотока в менее поражённые участки лёгких, улучшая газообмен. При H-фенотипе, соответствующем критериям классического ОРДС, преобладает ателектазирование, что предполагает потенциальный эффект от высоких значений PEEP и рекрутмент-

маневров, а также вентиляции в прон-позиции. Предполагаемым механизмом пациент-индуцированного повреждения лёгких (SILI) являются грубые колебания транспульмонального давления на фоне респираторного дистресса, что приводит к интерстициальному отеку [138].

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Широкая экспрессия АПФ2 в перипитах, эндотелиоцитах, кардиомиоцитах и сосудистых гладкомышечных клетках, с одной стороны, ассоциируется с кардиопротективными эффектами, с другой — повышает риск прямого повреждения миокарда при вирусной инвазии [187]. Предполагается, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 посредством шиповидного трансмембранного гликопротеина приводит к снижению экспрессии АПФ2 в миокарде, что приводит к нарушению чередования сигнальных путей фермента со срывом механизмов компенсации [269]. Повреждение миокарда может развиваться как в результате нарушения коронарной перфузии и гипоксии, так и вследствие тромбозов на уровне микроциркуляторного русла и воспалительных процессов в миокарде [23, 112], что было подтверждено рядом патологоанатомических исследований [128]. Кроме того, персистирующее воспаление способно приводить к структурному ремоделированию миокарда с развитием фиброза, что может являться причиной сердечной недостаточности или аритмий [26, 30]. В ряде случаев течение заболевания осложняется развитием миокардита и инфаркта миокарда у лиц без сопутствующей кардиальной патологии [18, 23, 64, 163]. Также потенциальным механизмом повреждения сердца является т.н. «цитокиновый шторм», в ходе которого происходит выброс провоспалительных медиаторов из инфицированных клеток с последующим апоптозом [263]. Риску повреждения миокарда подвержены пациенты более старшего возраста, пациенты с сопутствующими заболеваниями и признаками системного воспаления (лейкоцитоз, рост СРБ и прокальцитонина) [214].

Поражение центральной нервной системы при COVID-19

Поскольку АПФ2 экспрессируется в клетках обонятельной луковицы, нейронах, астроцитах и олигодендроцитах, вирус обладает способностью к быстрой диссеминации в различные зоны головного мозга; подобное поражение может происходить в результате проникновения вируса через гематоэнцефалический барьер посредством инфицированных лейкоцитов [146]. Потенциальным нейротропным механизмом COVID-19 может являться транслокация вируса в церебральный кровоток через микроциркуляторное русло и черепно-мозговые нервы, такие как обонятельный, с последующим связыванием с рецепторами АПФ2 в эндотелии капилляров [187]. Также повреждение ЦНС может происходить в результате коагулопатии за счет системных и локальных микротромбозов и митохондриальной недостаточности [112, 214]. Синдром выброса цитокинов также играет важную роль в повреждении ЦНС посредством нарушения целостности гематоэнцефалического барьера и демиелинизации [218].

Описаны структурные изменения по результатам магнитно-резонансной томографии, а также аутопсий у реконвалесцентов COVID-19 в гиппокампе, островковой доле и обонятельной борозде в результате персистирующего воспаления в ЦНС [175]. В исследовании аутопсийного материала умерших с диагнозом COVID-19 Бабкиной А.С. и соавт. были выявлены неспецифические изменения нервных клеток, которые могли развиваться как на фоне гипоксии вследствие легочного поражения, так и в результате прямого вирусного воздействия [6].

Заболевание нередко дебютирует с anosмии и дизгезии, что свидетельствует о поражении обонятельных луковицы и тракта [166]; по результатам психоневрологического тестирования данные жалобы сохранялись у 26,5% реконвалесцентов COVID-19 [37]. Описано множество неврологических проявлений COVID-19 от цефалгии и депрессивных состояний, в т.ч. в рамках постковидного синдрома [4], до развития таких аутоиммунных заболеваний как миастения, синдром Гийена-Барре, рассеянный склероз и других [10, 77]. Одним

из описанных неврологических синдромов заболевания является COVID-19-ассоциированная дизавтономия, которая заключается в дисбалансе между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы и соответствующих гемодинамических нарушениях [65, 66]. Пациенты пожилого возраста с COVID-19 относятся к группе высокого риска развития цереброваскулярных осложнений, таких как ишемический инсульт (наиболее часто), тромбоз венозного синуса, субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние [29, 76, 205]. Согласно данным Кабаевой Е.Н. и соавт., отягощенный сердечно-сосудистый фон ассоциирован с повышенным риском инсульта и неблагоприятным исходом [27].

Поражение почек при COVID-19

Способность SARS-CoV-2 к внедрению в подоциты и клетки проксимальных канальцев обусловлена наличием у них рецепторов АПФ2 [150]. В почках АПФ2 экспрессируется преимущественно в области щеточной каймы проксимальных канальцев, эндотелии и гладкомышечных клетках почечных сосудов, а также в париетальных эпителиальных клетках [235]. Причиной развития острого повреждения почек (ОПП) при COVID-19 может являться снижение экспрессии АПФ после инфицирования, что приводит к снижению его противовоспалительного и нефропротективного эффектов. Осложненное течение заболевания с развитием сепсиса и кардиоренального синдрома способствуют развитию почечной недостаточности [75, 215]. По результатам аутопсий (Varga и соавт.), вирусные частицы были обнаружены в клетках эндотелия почек, что указывает на роль виремии как фактора развития ОПП [253]. Также предполагается, что COVID-19 может приводить к развитию острого канальцевого некроза, белковой утечке в капсуле Боумена и нарушению работы миндалин капсулы Боумена, коллапсирующей гломерулопатии и митохондриальной недостаточности [90].

Крупный анализ базы данных (n=3806) Полушина Ю.С. и соавт. показал, что почечная недостаточность развивалась у 19% от общего числа пациентов и у 41% пациентов ОРИТ [56]. В своем проспективном исследовании 117 пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения Магомедалиев М.О. и соавт. продемонстрировали частоту развития ОПП у 17,9% пациентов и подчеркнули прогностическую ценность цистатина-С в отношении его развития [41]: показатель ($s\text{-CysC} \geq 1,44$ мг/л и $u\text{-CysC} \geq 0,86$ мг/л) также оказался репрезентативным в прогнозировании летального исхода [32]. В другом исследовании когорты пациентов, умерших от COVID-19 (n=220), ОПП развивалось в 61% случаев (135/220), в т.ч. у 23 пациентов с сопутствующими заболеваниями почек. ОПП также развивалось в 3 раза чаще у пациентов с сепсисом (24% vs 8%) [74].

У некоторых пациентов с COVID-19 выявлялись тромбозы и тромбоэмболические осложнения со стороны сосудов печени и почек как проявление протромботического состояния. Повреждение печени и почек при COVID-19 может возникать на фоне нефро- и гепатотоксического действия противовирусных препаратов, используемых в терапии COVID-19, в связи с их печеночным метаболизмом и почечной экскрецией [93, 150].

Поражение печени при COVID-19

Печень считается вторым по частоте органом-мишенью после лёгких при COVID-19 [263]. Согласно имеющимся данным, прямая инвазия вируса в клетки желчных протоков, нарушения коагуляции, системное воспаление и гипоксия являются потенциальными механизмами печеночной дисфункции у пациентов с COVID-19 [187]. Прямое вирусное поражение клеток печени подтверждается обнаружением вирусной РНК в крови и стуле инфицированных пациентов [259]. Поражение печени при COVID-19 включает в себя развитие умеренного стеатоза, портального и долькового воспаления, апоптоза и пролиферации клеток желчных путей. Инвазия вируса сопровождается ослаблением барьерной функции желчных

протоколов, что приводит к повреждению печени, снижая экспрессию белков плотных контактов холангиоцитов. Другие факторы, такие как гипоксия и «цитокиновый шторм», также вызывают повреждение печени, влияя на экспрессию АПФ2 [192]. Пациенты с уже существующей печеночной патологией вследствие гепатита, алкогольной болезни печени или холангита подвержены высокому риску декомпенсации на фоне COVID-19 [166]. Высокая экспрессия рецепторов АПФ2 в желудочно-кишечном тракте и, в особенности, в тонкой кишке, может быть причиной абдоминальной симптоматики в виде диареи, рвоты и болевого синдрома. Эндотелиальная дисфункция и нарушение микробиоценоза кишечника в виде уменьшения представительства комменсалов, в свою очередь, также может способствовать распространению вируса [112].

Нарушения системы гемостаза при COVID-19

Течение COVID-19 часто сопровождается тромботическими и геморрагическими осложнениями, обусловленными нарушениями гемостаза [153, 156, 231]. Заболевание может приводить к активации коагуляционного каскада на фоне дисбаланса между функцией тромбоцитов, регуляцией свертывания крови и фибринолизом. Предполагается, что гиперкоагуляция ассоциирована с высокими уровнями провоспалительных маркеров, таких как ФНО- α , IL-6 и IL-8 [214]. Повреждение на уровне микрососудистого русла способствует развитию системного микроангиита и тромбозов, что, в конечном итоге может приводить к полиорганной недостаточности [269].

Признаки гиперкоагуляционного сдвига являются характерной для COVID-19 лабораторной картиной. По данным ретроспективного анализа (n=54) гемостаза пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 отмечалось снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышение D-димера и фибриногена; у большинства пациентов выявлялись признаки коагулопатии потребления (снижение тромбокрита и количества тромбоцитов) [1].

Одним из проявлений тромбофилии при COVID-19 может являться катастрофический антифосфолипидный синдром [57].

Аналогичные сдвиги гемостаза в сторону гиперкоагуляции подтверждаются результатами тромбоэластографии (ТЭГ), которая может занимать ведущую роль в определении тактики антикоагулянтной терапии при тяжелых формах COVID-19, в т.ч. при необходимости проведения ЭКМО [19, 68]. Тромбоцитопения и повышение уровня D-димера являются показателями активности фибринолитической системы и коррелируют с риском развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), которое является промежуточным звеном СПОН при тяжелых формах COVID-19 [166, 244]. Учитывая вышеизложенное, неоспоримым является необходимость проведения у пациентов данной группы антикоагулянтной терапии, основой которой являются низкомолекулярные гепарины в профилактических или лечебных дозах, однако их применение сопряжено с риском геморрагических осложнений [36, 40]. По данным исследования Ни О.Г. и соавт., оральные антикоагулянты также могут применяться в рамках терапии COVID-19 с аналогичной эффективностью, однако требуются дополнительные исследования для формирования четких клинических рекомендаций [50].

Синдром гипервоспалительного ответа при COVID-19

Синдром выброса цитокинов, также известный как «цитокиновый шторм», представляет собой каскад аутоамплификации цитокинов вследствие дисрегуляции иммунного ответа, триггером к развитию которого могут служить инфекционные, онкологические, ревматологические и другие заболевания. [121]. Результатом патологического иммунного ответа является массивный выброс медиаторов воспаления, оказывающих необратимое повреждение здоровых тканей и органов [269]. В исследовании Wan и соавт. было установлено, что плазменная концентрация цитокинов у больных COVID-19 была выше по сравнению со здоровыми лицами, а значения IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарного

колониестимулирующего фактора, рекомбинантного человеческого интерферон-индуцибельного белка-10, MCP-1, макрофагального воспалительного протеина-1А и ФНО- α были выше у пациентов ОРИТ в сравнении с пациентами легкой и средней степени тяжести [257]. Аналогичная взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов, СРБ и развитием СПОН была подтверждена у пациентов с инсультом и COVID-19 [27].

Особую роль в патогенезе синдрома выброса цитокинов отводится интерлейкину-6 (IL-6), который рассматривается в качестве потенциального маркера тяжести заболевания [221, 252]. При инфицировании SARS-CoV-2 клеток эндотелия, экспрессирующих АПФ2, происходит высвобождение IL-6, который повышает сосудистую проницаемость и способствует высвобождению медиаторов воспаления эндотелиальных клетках [204].

1.4. Экстракорпоральная мембранная оксигенация: принципы и механизмы

Экстракорпоральная мембранная оксигенация – аппаратный метод временного поддержания газообмена и/или кровообращения у пациентов в критическом состоянии различной этиологии. Согласно общепринятой номенклатуре [109, 119], существует две модальности периферической ЭКМО:

- **вено-венозная (В-В ЭКМО)**, которая применяется с целью временного поддержания газообмена у пациентов с дыхательной недостаточностью, рефрактерной к искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), в том числе при невозможности ее безопасного проведения;
- **вено-артериальная (В-А ЭКМО)**, которая применяется с целью временного поддержания гемодинамики и газообмена у пациентов с сердечной и/или дыхательной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной поддержке гемодинамики и ИВЛ.

В-В ЭКМО

В-В ЭКМО основана на артериализации венозной крови пациента. С помощью насоса венозная кровь пациента поступает в контур через дренажную (заборную) канюлю, после чего направляется в оксигенатор, где происходит ее оксигенация и элиминация из нее углекислого газа. Из оксигенатора кровь возвращается через возвратную канюлю в правое предсердие, где происходит ее смешение с нативным венозным возвратом [102]. Проходя через малый круг кровообращения в условиях значительного легочного поражения на фоне основного заболевания, кровь достигает артериального русла. Таким образом, артериальная сатурация (SaO_2) и парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) являются результатом смешения крови из двух компартментов: оксигенированной и декарбоксилированной крови из контура ЭКМО и нативного венозного возврата, не попавшего в контур [102, 131].

В-А ЭКМО

В-А ЭКМО является формой экстракорпорального жизнеобеспечения, которая обеспечивает кардиореспираторную поддержку у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. При бифеморальной конфигурации В-А ЭКМО венозная кровь поступает в контур через дренажную канюлю и направляется в оксигенатор, где происходит оксигенация и элиминация углекислого газа. Затем оксигенированная и декарбоксилированная кровь ретроградно поступает в артериальное русло через возвратную канюлю, установленную в общей бедренной артерии [153].

Физиология газообмена при В-В ЭКМО

При проведении ЭКМО газообмен происходит вследствие диффузии газов через мембрану оксигенатора. Направление потока кислородно-воздушной смеси в оксигенаторе противоположно току крови, что создает необходимый для оксигенации и декарбоксилирования градиент [131].

Газообменная функция оксигенатора определяется характеристиками его мембраны. По мере эксплуатации происходит снижение эффективности оксигенатора, обусловленное адсорбцией тромботических масс и белков на мембране (эффект Вромана), что приводит к нарушению его газообменной функции и является основанием для замены [102, 131].

Доставка кислорода напрямую зависит от производительности ЭКМО и градиента концентрации кислорода на входе и выходе из оксигенатора [220]. Оксигенация при В-В ЭКМО определяется объемной скоростью перфузии и процентным содержанием кислорода в газовой смеси, подаваемой в оксигенатор, которая образует градиент кислорода на входе и выходе из оксигенатора [223]. Для адекватной доставки кислорода производительность В-В ЭКМО должна составлять не менее 60% от сердечного выброса пациента [102].

Во время В-В ЭКМО в правом предсердии образуется смешение крови из двух компартментов: часть крови дренируется в экстракорпоральный контур и возвращается в виде оксигенированной крови ($SO_{2\text{post}} = 100\%$ и $PO_{2\text{post}} > 300$ мм рт.ст.); оставшаяся часть (нативный венозный возврат) поступает в легочный кровоток с неизменным газовым составом. В результате смешения потоков с разной концентрацией кислорода и прохождения через малый круг кровообращения формируется артериальная концентрация кислорода. Таким образом, значения P_aO_2 и S_aO_2 определяются отношением производительности ЭКМО к сердечному выбросу ($Q_{\text{ЕКМО}}/Q$), которое может существенно меняться в ту или иную сторону в зависимости от гемодинамического профиля [170].

Поток кислородно-воздушной смеси, подаваемой в оксигенатор, является единственным фактором, обеспечивающим элиминацию CO_2 во время В-В ЭКМО даже в условиях полностью отсутствующей газообменной функции лёгких [131]. Элиминация CO_2 зависит от производительности ЭКМО, потока газовой смеси, подаваемой в оксигенатор, и градиентом CO_2 между венозной кровью и потоком газовой смеси, подаваемой в оксигенатор [102].

Канюляция

Для канюляции при ЭКМО используется чрескожная техника, которая повторяет методику, описанную S.I.Seldinger более 60 лет назад [98]. С целью минимизации технических трудностей и профилактики осложнений, канюляция проводится под ультразвуковым контролем, что позволяет визуализировать сосуды и определить их анатомию для выбора канюль, верифицировать проводник в сосуде перед дилатацией и обеспечить адекватное позиционирование канюль [24, 64, 232].

Наиболее часто используемой конфигурацией В-В ЭКМО является феморо-югулярная, при которой дренажная и возвратная канюли имплантируются в бедренную и внутреннюю яремную вены, соответственно [111]. Заборная канюля позиционируется в нижней полой вене (НПВ) на уровне устьев печеночных вен, конец возвратной – на уровне нижней трети верхней полой вены (ВПВ) [120, 232]. Во избежание развития рециркуляции важное значение имеет соблюдение адекватного расстояния между дистальными концами канюль. Феморо-югулярная конфигурация В-В ЭКМО позволяет достичь высокой производительности и характеризуется наименьшей рециркуляцией [120]. Альтернативой является бифеморальная конфигурация, при которой дренажная и возвратная канюли имплантируются через контрлатеральные бедренные вены с позиционированием заборной канюли в НПВ, а возвратной в ПП.

Гибридные конфигурации ЭКМО

ВВ-В ЭКМО

При невозможности достижения необходимой производительности В-В ЭКМО, наличии рециркуляции или при чрезмерно отрицательном давлении на заборной магистрали, опцией является установка дополнительной заборной канюли, позиционируемой, в зависимости от конфигурации, в ВПВ или НПВ [107]. Как правило, обе заборные канюли имплантируются бедренным доступом, а

заборная позиционируется в ВПВ с сохранением cavoatriального направления экстракорпорального кровотока.

В-ВА ЭКМО

При развитии правожелудочковой недостаточности (ПЖН) у пациента, которому была инициирована В-В ЭКМО, возникает необходимость не только в поддержке газообмена, но и гемодинамики; аналогичная ситуация с необходимостью поддержания газообмена может возникнуть при развитии тяжелой дыхательной недостаточности у пациента, получающего В-А ЭКМО. Данные сценарии являются показанием для инициации В-ВА ЭКМО либо конверсии в нее уже имеющейся конфигурации. При В-ВА ЭКМО дренажная канюля позиционируется в НПВ, как и при стандартных «двойных» конфигурациях, а возвратная магистраль разделяется на два колена путем соединения через Y-образный коннектор: венозная возвратная канюля устанавливается в ВПВ по направлению к правому предсердию, как при В-В ЭКМО, а артериальная возвратная канюля устанавливается в бедренную артерию, осуществляя ретроградный возврат крови [191]. В-ВА конфигурация ЭКМО также показана в случае развития синдрома дифференциальной гипоксии [107]. Конфигурации периферической ЭКМО представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Конфигурации периферической ЭКМО [109, 119]

	Забор крови		Возврат крови		Показания
В-В	НПВ/ВПВ		ВПВ/НПВ		дыхательная недостаточность
В-А	ПП		общая бедренная артерия		сердечная недостаточность, СЛР-ЭКМО
ВВ-В	НПВ/ ВПВ	НПВ	ВПВ/НПВ		дыхательная недостаточность с необходимостью более высокой производительности
ВВ-А	ВПВ	НПВ	общая бедренная артерия		сердечная недостаточность с необходимостью декомпрессии правых отделов сердца
В-ВА	НПВ		общая бедренная артерия	ВПВ	дыхательная недостаточность + сердечная недостаточность
В-Ла	НПВ		легочная артерия		дыхательная недостаточность

1.5. Показания и противопоказания к В-В ЭКМО

Показания к В-В ЭКМО при COVID-19 не имеют отличий от таковых при других причинах дыхательной недостаточности и включают себя сценарии, при которых обеспечить адекватную оксигенацию и элиминацию CO_2 в условиях протективной ИВЛ не представляется возможным [232]. В соответствии с данным принципом, решение об инициации В-В ЭКМО должно приниматься индивидуально с учетом прогноза в каждом отдельном случае [159]. Общепринятыми показаниями для инициации В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 служат обновленные рекомендации ELSO от 2021 года [96], алгоритм принятия решений в которых представлен на Рисунке 1.

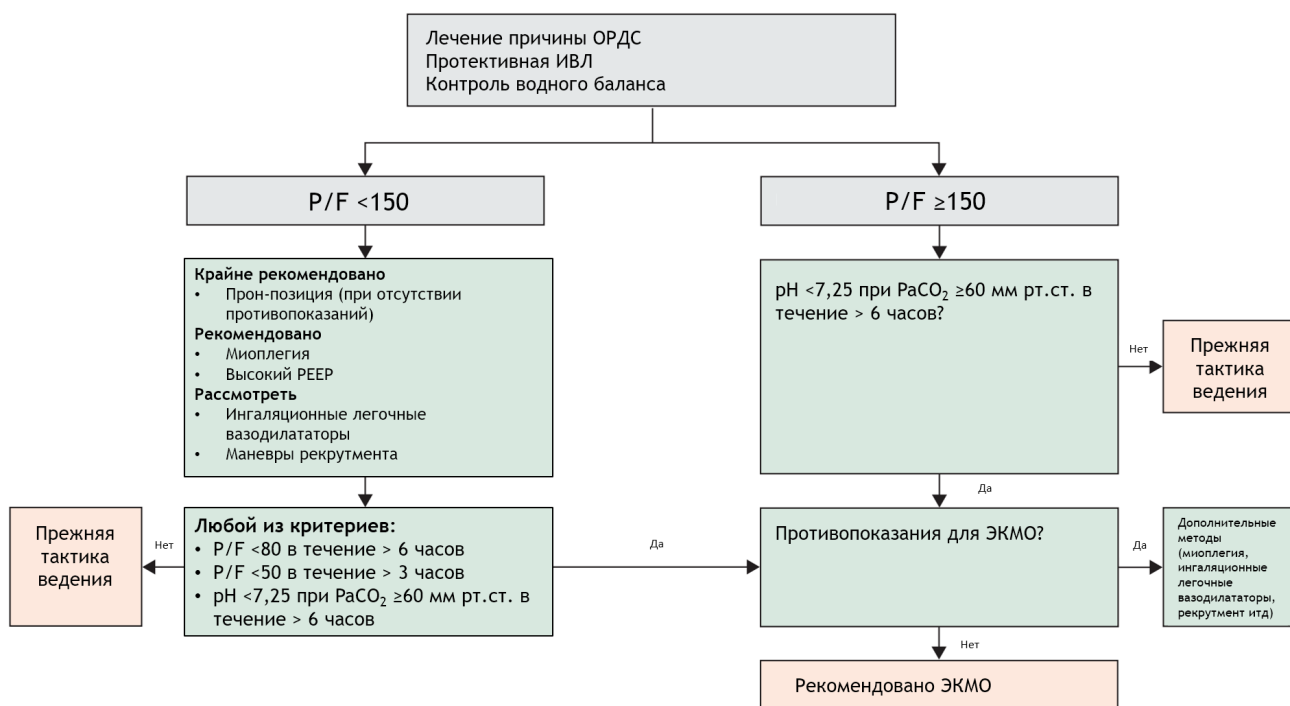


Рисунок 1 – Показания к инициации В-В ЭКМО [96]

В Российской Федерации показания и противопоказания к инициации В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 регламентированы Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной

инфекции (COVID-19) МЗ РФ, представленными в Таблице 2, а также Методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [24]: указанные подходы в значительной степени согласуются с другими локальными протоколами [135, 186, 232] и опираются на критерии, представленные в исследованиях EOLIA [118] и CESAR [203].

Таблица 2 – Показания и противопоказания к В-В ЭКМО (Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ) [44]

Показания* (≥ 3 баллов)	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • Полисегментарная пневмония КТ 3-4 (1 балл) • PaO_2/FiO_2 100 > 12 часов (1 балл) • PaO_2/FiO_2 80 > 6 часов (2 балла) • $PaCO_2$ 60 мм рт. ст. > 12 часов (2 балла) 	<ul style="list-style-type: none"> • возраст ≥ 65 лет • индекс массы тела ≥ 40 кг/м² • ИВЛ > 5 суток • полиорганная недостаточность (SOFA > 12 баллов) • геморрагический инсульт • активное кровотечение, невозможность проведения антикоагуляции • невозможность осуществить сосудистый доступ • тяжелое повреждение центральной нервной системы (ШКГ < 5 баллов)
<p>*при условии протективной вентиляции лёгких $PEEP > 10$ см вод. ст., V_t 4-6 мл/кг, $P_{peak} < 32$ см вод.ст., использована вентиляция в прон-позиции, а также устранены другие причины гипоксемии и/или гиперкапнии</p>	

К дополнительным критериям относят гиперкапническую дыхательную недостаточность с респираторным ацидозом и $pH < 7,25$, а также отсутствие эффекта от ингаляционных легочных вазодилататоров [171, 212, 242, 248]. Фигурирующий в качестве одного из критериев оценки по шкале Murray [190], легочный комплаенс не входит в число критериев для инициации В-В ЭКМО.

В некоторых протоколах к числу абсолютных противопоказаний относят терминальную стадию онкологического заболевания, учитывая уменьшение ожидаемой продолжительности жизни [147]. Исследования у пациентов онкогематологического профиля демонстрируют высокую летальность при применении В-В ЭКМО [115, 200].

Иммуносупрессия на фоне медикаментозной терапии (высокие дозы и/или длительный приём глюкокортикостероидов, химиотерапия), трансплантации или первичный иммунодефицит рассматриваются как относительные противопоказания к ЭКМО; при невозможности проведения патогенетической терапии эти состояния следует расценивать как абсолютное противопоказание [238]. Применение В-В ЭКМО у пациентов данной группы сопровождается низкой выживаемостью [227]. В некоторых локальных протоколах к числу противопоказаний также относилось длительное (≥ 7 суток) проведение ИВЛ, подразумевающее присоединение нозокомиальной флоры и продолжительный период непротективной вентиляции [206].

1.6. Особенности респираторной поддержки при проведении В-В ЭКМО

Тактика проведения ИВЛ при проведении ЭКМО у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС соответствует принципам протективной вентиляции и не отличается от рекомендаций, применимых при ОРДС иной этиологии. Доказательная база по данному вопросу ограничена отдельными исследованиями и основана на мнениях экспертных групп и опыте ЭКМО-центров. Рекомендации ELSO сформированы на основании традиционных в контексте применения В-В ЭКМО параметров вентиляции, использованных в основополагающих исследованиях CESAR и EOLIA [96, 118, 203, 232].

Концепция ультрапротективной вентиляции

Главным принципом профилактики VILI и создания условий для восстановления лёгких у пациентов с ОРДС при проведении В-В ЭКМО является обеспечение «легочного покоя» и ультрапротективной вентиляции [127]. В действительности термин «ультрапротективная вентиляция» не имеет под собой отражения в виде конкретных параметров ИВЛ. Концепция пневмопротективности у данной когорты пациентов подразумевает поддержание газообмена преимущественно посредством В-В ЭКМО, а не ИВЛ.

По данным крупного систематического обзора способов вентиляции у пациентов с ОРДС и В-В ЭКМО, в качестве ультрапротективного подхода в большинстве публикаций использовались дыхательный объем ≤ 4 мл/кг идеальной массы тела и $\Delta P \leq 30$ см вод.ст. [180]. Мультицентровое исследование LIFEGARDS (n=350) продемонстрировало широкое использование тактики ультрапротективной вентиляции во время проведения В-В ЭКМО: принципу «lung rest» придерживалось 77% ЭКМО-центров [228]. Значения плазменного sRAGE, являющегося маркером поражения легочного эндотелия [154], и плазменного IL-6 существенно снижались при переходе с параметров ИВЛ до инициации В-В ЭКМО на ультрапротективные, что свидетельствовало об уменьшении биотравмы лёгких.

Как правило, спонтанная дыхательная активность не допускается у пациентов на ранних (24-48 ч) сроках тяжелого ОРДС после перевода на ИВЛ с целью обеспечения протективности вентиляции, что обычно подразумевает проведение глубокой седации и, при необходимости, миоплегии [85].

Режимы и параметры ИВЛ

Наиболее часто представленным в публикациях, используемым и рекомендованным режимом вентиляции при проведении В-В ЭКМО является вентиляция с контролем по давлению [126, 202, 203]. По данным ретроспективного мультицентрового исследования (n=168), режим с контролем по давлению был первичным режимом ИВЛ до инициации В-В ЭКМО у 55% пациентов, а после инициации В-В ЭКМО его применение возрастало до 90% и 85% к 1 и 7 суткам проведения ЭКМО, соответственно [226]. В исследовании EOLIA пациентам проводилась вентиляция как в режиме volume-assist control VC-AC, так и bilevel positive airway pressure-release ventilation (APRV), однако параметры были эквивалентными [118].

Параметр Driving Pressure (Pdriv, ΔP) является разницей между Pplat и PEEP. Обсервационное исследование 3562 пациентов с ОРДС M.Amato и соавт. показало,

что высокий уровень ΔP является параметром, наиболее ассоциированным с летальностью (RR 1,36; 95% ДИ: 1,17–1,58; $p < 0,001$) [92]. По данным мета-анализа ($n=545$) S.Neto и соавт., ΔP оказался единственным независимым фактором, ассоциированным с госпитальной летальностью у пациентов с ОРДС и В-В ЭКМО (HR 1,06; 95% ДИ: 1,03–1,10; $p < 0,001$) [230]. В другом исследовании ($n=158$) у умерших пациентов также определялись более высокие значения показателя в течение первых 3 суток проведения В-В ЭКМО (HR 1,070; 95% ДИ: 1,026–1,116; $p=0,002$) [114]. Тем не менее, данные о достоверно «безопасных» порогах ΔP отсутствуют; известно, что более низкие значения ΔP ассоциированы с уменьшением летальности. По данным крупного мета-анализа ($n=6062$) H.Aoyama и соавт., высокие значения driving pressure также были ассоциированы с летальностью у пациентов с ОРДС, а его медианное значение во всех исследованиях составило 15 (14–16) см вод.ст., что на текущий момент считается максимальным безопасным значением показателя в рамках концепции протективной вентиляции [94, 228].

Одним из самых значимых исследований является ARMA (ARDSnet), которое продемонстрировало, что использование низкого (6 мл/кг идеальной массы тела) дыхательного объема (tidal volume, V_t) по сравнению с традиционным (12 мл/кг) приводит к снижению летальности у пациентов с ОРДС (31,0% vs. 39,8%, $p=0,007$) [110]. Систематический обзор 7 РКИ ($n=1481$) также показал тенденцию к снижению летальности при использовании стратегии низкого ($6,8 \pm 1,2$ мл/кг) дыхательного объема в сравнении с группой контроля ($11,4 \pm 1,1$ мл/кг) (33,6% vs 40,4%), хотя разница не достигла статистической значимости. Однако, при использовании стратегии с низким дыхательным объемом в сочетании с высоким уровнем PEEP наблюдалось более выраженное снижение летальности [256]. Использование $V_t < 6$ мл/кг также сопровождалось снижением уровня цитокинов в легочной ткани, что косвенно может свидетельствовать в пользу более протективной вентиляции [246]. Исследование, проведенное у пациентов с ОРДС ($n=103$), развившимся на фоне гриппа А /H1N1, которым проводилась В-В ЭКМО,

показало уменьшение летальности у группы со сниженным (<25 см вод.ст.) уровнем давления плато (P_{plat}) в первые сутки проведения В-В ЭКМО [207]. Важно учитывать, что во многих исследованиях V_t является не целевым показателем, к которому стремятся при оптимизации параметров ИВЛ, а результатом подбора безопасного уровня P_{plat} [202]. Таким образом, при оптимизации V_t рекомендовано ориентироваться на уровень $P_{plat} \leq 25$ см вод.ст. и $\Delta P \leq 15$ см вод.ст., а не на конкретное значение дыхательного объема [87].

Оптимальный уровень РЕЕР (ПДКВ, positive end-expiratory pressure) должен предотвращать дерекрутирование альвеол и, в то же время, не приводить к их перерастяжению. Ретроспективное мультицентровое исследование показало, что высокий уровень РЕЕР в первые 3 суток проведения В-В ЭКМО сопровождался увеличением выживаемости, а высокие значения P_{plat} до перевода пациента на В-В ЭКМО – увеличением летальности [226]. Минимальное значение РЕЕР, рекомендуемое ELSO, составляет 10 см вод.ст. [126].

В случае невозможности достижения целевых показателей оксигенации на фоне В-В ЭКМО, допустимым считается увеличение FiO_2 до 60%. Минимально достаточные значения параметра позволяют минимизировать токсическое влияние высокой концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси и снижать риск развития абсорбционных ателектазов [86, 126, 248].

Консенсуса в отношении оптимальной частоты дыхания (ЧД) при проведении В-В ЭКМО на данный момент нет: рекомендуемые значения варьируют от 4 до 30 в мин [202]. По данным мультицентрового исследования LIFEGARDS, частота спонтанных вдохов в первые 2 суток проведения В-В ЭКМО у умерших пациентов была статистически значимо выше, чем у выживших (10 ± 13 vs 6 ± 10 ; $p=0,01$) [228]. Аналогичные в отношении общей ЧД различия между выжившими и умершими пациентами с ОРДС продемонстрировало исследование LUNG SAFE ($20,3$ ($6,43$) vs $21,6$ ($8,64$); $p<0,001$) [164].

Таблица 3 – Рекомендованные параметры ИВЛ во время проведения В-В ЭКМО (на основе рекомендаций ELSO) [232, 248]

Параметр	Рекомендованные значения	Комментарии
P _{plat} , см вод.ст.	< 25	Дальнейшее снижение P _{plat} менее 20 может быть ассоциировано с меньшей выраженностью VILI и положительно влиять на исход [217, 228]
PEEP, см вод.ст.	≥ 10	Без адекватного уровня PEEP снижение P _{plat} и V _t может приводить к ателектазированию
ЧД, в мин	4-15 (принудительные вдохи) или спонтанное дыхание до 30	Элиминация CO ₂ посредством В-В ЭКМО может купировать тахипноэ и уменьшать минутную вентиляцию, способствуя уменьшению риска VILI
FiO ₂ , %	21-60	Оксигенация осуществляется главным образом за счет В-В ЭКМО, что снижает потребность в высоких значениях FiO ₂ . Увеличение FiO ₂ оправдано при невозможности достижения целевых показателей оксигенации на фоне В-В ЭКМО. Следует придерживаться минимально возможных значений параметра для поддержания целевых показателей газообмена
V _t , мл/кг идеальной массы тела	4-6	При подборе V _t стоит ориентироваться на значения P _{plat} ≤25 см вод.ст. и P _{driv} ≤15 см вод.ст., а не на конкретный дыхательный объем

Целевые показатели газообмена при проведении В-В ЭКМО

Ключевым принципом обеспечения адекватной оксигенации при проведении В-В ЭКМО является динамическая оценка и коррекция соотношения доставки и потребления кислорода ($DO_2:VO_2$) с учетом соответствия параметров поддержки текущим метаболическим потребностям организма [87]. Нормальным соотношением $DO_2:VO_2$ считается 5:1. Соотношение $DO_2:VO_2$ менее 2:1 принято считать недостаточным для адекватной тканевой оксигенации, что приводит к гипоксии тканей и активации анаэробного метаболизма, в связи с чем в качестве целевого значения DO_2/VO_2 принимается 3:1 и более [102, 177]. Для адекватной DO_2 также важно поддержание нормального уровня гемоглобина [126, 237]. При критическом снижении $DO_2:VO_2$ ($\leq 2:1$) доставка кислорода посредством ЭКМО может быть оптимизирована путем а) гемотрансфузии с целью увеличения уровня гемоглобина до нормальных и более (вплоть до 120-140 г/л) значений или б) увеличения производительности ЭКМО и имплантации дополнительной заборной

канюли. Гемотрансфузия ассоциирована с меньшим риском осложнений по сравнению с увеличением производительности ЭКМО, которое может приводить к кавитации, гемолизу и механическому повреждению контура. Уменьшение потребления кислорода путем миоплегии и гипотермии ограничено потенциальными побочными эффектами [177].

В отсутствие убедительной доказательной базы, целевыми показателями газообмена при проведении В-В ЭКМО принято считать приведенные в исследовании EOLIA значения [118]: PaO_2 65-90 мм рт.ст., $PaCO_2$ <45 мм рт.ст. [87]. В рекомендациях ELSO приводится целевой уровень $SaO_2 \geq 80-85\%$ [232]. Как правило, отношение производительности ЭКМО к сердечному выбросу (Q_{ECMO}/Q) более 0,6 позволяет достичь $SaO_2 > 90\%$ при отсутствии рециркуляции [223, 236, 248]. В то же время, параметр SaO_2 при проведении В-В ЭКМО в полной мере не отражает адекватность обеспечиваемого газообмена, а при наличии рециркуляции репрезентативность показателя снижается, в связи с чем производительность В-В ЭКМО оптимизируется относительно сердечного выброса для достижения целевого соотношения $DO_2:VO_2 \geq 3:1$ [126].

Существует доказательная база о негативных эффектах гипер- и гипокпапии у пациентов различного профиля в виде увеличения летальности [247], развития острого легочного сердца [182] и других [85], которая экстраполируется и на пациентов, получающих ЭКМО. Контроль CO_2 посредством регулировки потока газовой смеси (sweep gas flow, SGF) в ряде случаев позволяет достичь контроля над респираторным драйвом, купировать тахипноэ и избежать необходимости в углублении седации и использования миоплегии [87]. Быстрая коррекция гиперкапнии (снижение $PaCO_2$ более чем на 27 мм рт.ст. после инициации В-В ЭКМО) в исследовании Luut и соавт. (n=135) была независимым фактором, ассоциированным с развитием внутримозгового кровоизлияния [176]. В связи с этим, коррекция гиперкапнии после инициации ЭКМО осуществляется в течение нескольких часов во избежание резких колебаний церебрального перфузионного давления и связанных с этим неврологических осложнений [126]. В

ретроспективном исследовании (n=765) Munshi и соавт. как гипероксия ($\text{PaO}_2 > 300$ мм рт.ст.), так и гипоксия ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.) в течение первых 24 ч от момента инициации В-В ЭКМО у пациентов с ОРДС были значимо ассоциированы с увеличением летальности (OR 1,68; 95% ДИ 1,09-2,57 и OR 1,66; 95% ДИ: 1,1-2,50, соответственно) по сравнению с нормоксией (PaO_2 60-100 мм рт.ст.) [189]. Крупный (n=2994) анализ 10 мультицентровых РКИ по изучению пациентов с ОРДС также продемонстрировал увеличение летальности при превышении значений $\text{PaO}_2 > 80$ мм рт.ст., независимо от степени тяжести ОРДС [89].

Применение прон-позиции

Проведение ИВЛ в прон-позиции, давно ставшее стандартом респираторной терапии при ОРДС, успешно применяется и у пациентов, которым проводится В-В ЭКМО [136, 258]. Вентиляцию в прон-позиции, как правило, проводят в условиях глубокой седации и, при необходимости, миоплегии, при отсутствии гиповолемии, которая может приводить к гемодинамической нестабильности [80]. Несмотря на известные благоприятные эффекты вентиляции в прон-позиции и накопленный опыт ее применения при ОРДС, четкие показания к ней у пациентов, получающих В-В ЭКМО не разработаны: исследования по прогнозированию, какие пациенты получают пользу от вентиляции в прон-позиции, а какие – нет, отсутствуют. В исследовании, посвященном группе пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС и получающих В-В ЭКМО, показаниями к переводу в прон-позицию служили снижение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт.ст. (в соответствии с исследованием PROSEVA [145] и актуальными рекомендациями по лечению ОРДС [85, 198]) и/или нарушение легочной механики; тем не менее, решение о промировании отдавалось на усмотрение персонала [165].

Вентиляция в прон-позиции обладает рядом благоприятных эффектов на легочную механику и газообмен, включая снижение гравитационных эффектов давления органов средостения на альвеолы, что способствует их рекрутированию, увеличению комплаенса и более гомогенной вентиляции [137, 210].

Мультицентровое исследование PROSEVA, включающее 466 пациентов с ОРДС, продемонстрировало снижение 28-суточной летальности (16,0% vs 32,8%, $p < 0,001$) при применении ИВЛ в прон-позиции со средней длительностью сессий 17 ± 3 ч [145]. По данным мета-анализа L.Parazian и соавт. ($n=1836$), ИВЛ в прон-позиции с применением В-В ЭКМО у пациентов с ОРДС сопровождалась увеличением 28-дневной выживаемости (74%; 95% ДИ 71-77) по сравнению с контрольной группой (8%, 95% ДИ: 55-62) (RR 1,31; 95% ДИ: 1,21-1,41; $p < 0,0001$) [199]. По результатам мультицентрового ретроспективного исследования 240 пациентов с ОРДС и В-В ЭКМО, применение прон-позиции было ассоциировано с более длительным проведением В-В ЭКМО (16 vs 10 суток; $p=0,0344$) и снижением госпитальной летальности (34 vs. 50%; $p=0,017$; OR 0,50; 95% ДИ: 0,29-0,87) [139]. В другом исследовании ($n=300$) Gianì и соавт. продемонстрировали преимущества раннего (в течение первых 5 суток от момента инициации В-В ЭКМО) по сравнению с отсроченным (после 5 суток) применения вентиляции в прон-позиции в виде увеличения легочного комплаенса (4 ± 9 мл/см вод.ст. vs 0 ± 12 мл/ст вод.ст., соответственно; $p=0,038$), а также с большей 90-дневной вероятностью выписки из ОРИТ (61% vs 36%, $p < 0,001$) [140].

Деэскалация респираторной поддержки и отлучение от В-В ЭКМО

Одной из опций деэскалации респираторной поддержки, осуществимой у ограниченного числа пациентов, является выполнение экстубации трахеи на фоне проводимой ЭКМО [88, 167]. Данная тактика обладает рядом положительных эффектов, среди которых уменьшение потребности в анальгезии и седации, снижение риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, возможность раннего перорального питания, облегчения коммуникации с пациентом и ранней активизации [216]. В исследовании Schmid и соавт. у 7% пациентов, которым проводилась В-В ЭКМО, удалось выполнить экстубацию трахеи [222]. В многоцентровом исследовании ($n=254$) пациентов с ОРДС различной этиологии, в т.ч. COVID-19, экстубация на фоне продолжающейся В-В ЭКМО была выполнена

в 21% случаев, что сопровождалось уменьшением продолжительности ИВЛ (7 (4-18) vs 32 (18-54) сут; $p < 0,01$) и ЭКМО (12 (7-25) vs 19 (10-41) сут; $p = 0,01$). Критериями для экстубации являлись $PaO_2/FiO_2 \geq 150$ мм рт.ст. на фоне $PEEP \leq 10$ см вод.ст. в сочетании с $pH > 7,35$ на фоне $МОД < 10$ л/мин и $SGF < 6$ л/мин [216]. Экстубация может быть трудновыполнимой у пациентов со сниженным легочным комплаенсом ввиду повышенной работы дыхания, в том числе, вследствие патологической стимуляции ирритантных рецепторов, что может приводить к выраженным колебаниям транспульмонального давления с нарушением венозного возврата в контур ЭКМО и способствовать вторичному легочному повреждению [127].

В остальных случаях, учитывая прогнозируемую длительную потребность в ИВЛ, пациентам выполняется трахеостомия с целью возможности уменьшения глубины, вовлечения самостоятельной дыхательной мускулатуры и возможности перорального питания [39, 126, 219]. В исследовании Z.Kon и соавт. ($n = 321$) всем пациентам выполнялась ранняя (спустя 1 [1,0-2,75] сут после инициации В-В ЭКМО) трахеостомия с целью улучшения эвакуации мокроты и раннего прекращения седации и миоплегии [162]. По данным сравнительного исследования открытой и чрескожной техники, статистически значимых различий в отношении развития геморрагических осложнений, связанных с манипуляцией, выявлено не было [219].

В зависимости от этиологии дыхательной недостаточности и степени тяжести пациента, отлучение от В-В ЭКМО может быть осуществимо как спустя несколько суток после инициации экстракорпоральной поддержки, так и спустя несколько часов. Различия в стратегии отлучения от В-В ЭКМО в большей мере основаны на мнениях экспертов, чем на доказательной базе. Основанием для снижения степени экстракорпоральной поддержки принято считать восстановление дыхательных объемов, увеличение вклада лёгких в газообмен, проявляющееся в возможности деэскалации параметров ИВЛ ($FiO_2 < 45\%$, $PEEP < 10$ см вод.ст., $P_{peak} < 27$ см вод.ст.) и положительная рентгенологическая динамика [108, 250]. Согласно

актуальным тенденциям, представляется рациональным тренд на поэтапное снижение $Q_{ЕСМО}$ на фоне протективной ИВЛ и минимально переносимых адекватных показателей газообмена, что позволяет более активно проводить дегидратацию и минимизировать седацию с последующим вовлечением дыхательной мускулатуры пациента без ущерба для производительности ЭКМО [233].

Отлучение от В-В ЭКМО проводится согласно общим принципам, изложенным в рекомендациях ELSO [248] и Приложении Д. Если отлучение от В-В ЭКМО осуществляется на фоне проводимой ИВЛ, то параметры последней должны соответствовать протективным [232]. Пациентам с В-В ЭКМО и самостоятельным дыханием могут проводиться сеансы неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ), пероральное питание и мероприятия по активизации [108]. На фоне постепенного снижения FsO_2 до минимума (21%) проводится оценка газового состава крови [117]. При отсутствии выраженной гипоксемии ($SpO_2 > 92\%$ и $PaO_2 \geq 70$), следующим этапом проводится уменьшение SGF вплоть до полного прекращения подачи газовой смеси в оксигенатор. $Q_{ЕСМО}$ может как оставаться неизменной, так и быть снижена до 1,5 л/мин во избежание тромбоза контура [108]. При сохранении у пациента адекватного дыхательного паттерна и удовлетворительных показателей газообмена, проводится наблюдение в течение 12-24 часов, после чего пациент может быть деканюлирован [117, 250].

1.7. Летальность при применении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19

Для рационального отбора пациентов для инициации В-В ЭКМО необходимо принимать во внимание ряд различных факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом. Совокупный опыт интенсивной терапии дыхательной недостаточности различной этиологии и массив данных, накопленный в период пандемии COVID-19, позволяют систематизировать и идентифицировать факторы, ассоциированные с летальным исходом.

По данным систематического обзора (n=2007), летальность при COVID-19-ассоциированном ОРДС была выше, чем при пандемии гриппа А/Н1N1 в Великобритании в 2009 году (32,8% vs 23%, соответственно) [97]. Эти результаты согласуются с данными анализа реестра ELSO (n=1035) Barbaro и соавт., где летальность при применении В-В ЭКМО у пациентов COVID-19 составила 39% [100]. Результаты мультицентрового исследования, проведенного в США, продемонстрировали 60-дневную летальность в 33%, что сопоставимо с результатами одноцентрового исследования, проведенного во Франции, а также с летальностью при пандемии гриппа А/Н1N1 [231, 266]. По данным анализа (n=673) применения В-В ЭКМО по поводу COVID-19-ассоциированного ОРДС в ЭКМО-центрах Германии, крупные центры использовали модифицированные критерии EOLIA для инициации В-В ЭКМО (возраст ≤ 70 лет, продолжительность ИВЛ до инициации В-В ЭКМО менее 8 суток, индекс массы ≤ 45 кг/м², отсутствие онкологии, инфаркта миокарда в анамнеза, хронических заболеваний сердца, печени и почек) в отличие от других учреждений: благодаря менее либеральным показаниям и госпитализации в специализированные стационары, лечение сопровождалась меньшим количеством осложнений и большей выживаемостью (до 38%) [151]. Согласно данным реестра ELSO (n=4812), 90-дневная летальность во вторую волну пандемии (с мая по декабрь 2020 г) была выше по сравнению с первой волной (до мая 2020 г) (51,9% vs 36,9%), что может быть обусловлено более рестриктивным подходом к определению показаний к В-В ЭКМО в начале пандемии, более частым применением неинвазивных методов респираторной поддержки, которые сопровождались развитием SILI и заведомо более тяжелым поражением лёгких к моменту перевода на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО, а также особенностями маршрутизации пациентов в другие медицинские учреждения [101].

Особый интерес к применению В-В ЭКМО у беременных с COVID-19 продиктован гестационными изменениями со стороны дыхательной и иммунной систем, уменьшением функциональной остаточной ёмкости легких, увеличенным

потребления кислорода, ограничениями при использовании prone-позиции и сниженной толерантностью к расстройствам газообмена в связи с негативным влиянием на плод. Тем не менее, имеющиеся данные о применении В-В ЭКМО у беременных и пациенток в послеродовом периоде свидетельствуют о безопасности и эффективности метода при своевременной инициации поддержки и следования общепринятым принципам интенсивной терапии [17, 35, 54, 83].

Реализация программ ЭКМО в многопрофильных медицинских учреждениях с большим опытом ведения данной категории пациентов является одним из ключевых факторов, определяющих успешность лечения [99]. Согласно литературным данным, лечение в высокоспециализированных ЭКМО-центрах с большим потоком профильных пациентов достоверно ассоциировано с уменьшением летальности, вне зависимости от возраста больных и основного заболевания [100, 151, 211, 249]. Кроме того, отсутствуют убедительные доказательства увеличения летальности при инициации В-В ЭКМО специализированными выездными бригадами, что подчёркивает важность интеграции подобных подразделений в систему оказания медицинской помощи [194].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование факторов, влияющих на летальность, у пациентов, проходивших лечение от COVID-19 с применением В-В ЭКМО в течение периода пандемии в ОРИТ №7 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» (март 2020 г - август 2022 г).

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФНКЦ РР (№ 1/23/6 от 05 апреля 2023 г.). Информированное согласие не было применимо к данному исследованию.

Критерии включения

1. Возраст ≥ 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз COVID-19 (диагнозы «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1); «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2)).
3. Инициация В-В ЭКМО согласно критериям ELSO [96].

Критерии исключения

1. Инициация ЭКМО в других медицинских учреждениях или подразделениях.
2. Смерть в течение 24 часов от момента канюляции от ее осложнений.
3. Смерть в течение 48 часов от момента инициации В-В ЭКМО от септического шока.
4. Первичная вено-артериальная конфигурация ЭКМО.

2.1. Сбор данных

Накопление и первичный анализ данных медицинской документации проводились в табличном процессоре Microsoft Excel. Исследованные показатели представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Исследованные показатели

Параметр	Комментарий
Количественные параметры	
Возраст, лет	Возраст пациента на момент поступления
ИМТ, кг/м ²	Индекс массы тела пациента на момент поступления
Продолжительность проведения ЭКМО, сут	Длительность проведения ЭКМО от момента инициации до отлучения или смерти (у пациентов, умерших до отлучения от ЭКМО)
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	Срок от манифестации симптомов заболевания до перевода на ИВЛ
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сут	Срок от манифестации симптомов заболевания до инициации В-В ЭКМО
Срок от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО, сут	Срок от интубации трахеи и перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО
C _{stat} после инициации В-В ЭКМО	Значение статического легочного COMPLIANCE после инициации В-В ЭКМО на фоне протективной ИВЛ
PaCO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.	Значение PaCO ₂ по данным анализа газов крови непосредственно перед инициацией В-В ЭКМО
PaO ₂ /FiO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.	Значение PaO ₂ /FiO ₂ по данным анализа газов крови непосредственно перед инициацией В-В ЭКМО
pH на момент инициации В-В ЭКМО	Значение pH по данным анализа газов крови непосредственно перед инициацией В-В ЭКМО
Доза норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО, мкг/кг/мин	Доза норадреналина, требуемая для поддержания целевого АД, на момент инициации В-В ЭКМО
Длительность использования норадреналина в первые 28 суток В-В ЭКМО, сут	Продолжительность использования норадреналина по поводу нестабильности гемодинамики в рамках сепсиса в течение периода первых 28 суток проведения В-В ЭКМО
Медианный уровень альбумина в первые 28 суток В-В ЭКМО, г/л	Медианное значение уровня альбумина в течение первых 28 суток проведения В-В ЭКМО
Трансфузии свежемороженой плазмы в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	Количество трансфузий свежемороженой плазмы в течение первых 28 суток проведения В-В ЭКМО
Трансфузии криопреципитата в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	Количество трансфузий криопреципитата в течение первых 28 суток проведения В-В ЭКМО
Трансфузии тромбоконцентрата в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	Количество трансфузий концентрата тромбоцитов в течение первых 28 суток проведения В-В ЭКМО

Продолжение таблицы 4.

Трансфузии эритроцитарной взвеси в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	Количество трансфузий эритроцитарной взвеси в течение первых 28 суток проведения В-В ЭКМО
Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО	Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО
SOFA на момент инициации В-В ЭКМО	Балльная оценка по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО
Максимальная производительность В-В ЭКМО, л/мин	Максимальное значение объемной скорости перфузии, необходимой для обеспечения целевых показателей газообмена
Бинарные, категориальные параметры	
Тромботические события с контуром ЭКМО, потребовавшие его замены	Факт тромбоза компонентов контура (импеллер, оксигенатор), повлекший за собой его замену
Кровотечения за время проведения В-В ЭКМО	Факт развития геморрагических осложнений (большие, малые) в течение периода проведения В-В ЭКМО
Тромботические события с пациентом за время проведения В-В ЭКМО	Тромбозы, отсутствующие при первичном обследовании, и диагностированные после инициации В-В ЭКМО
ЗПТ по почечным показаниям за время проведения В-В ЭКМО	Факт развития ОПП, потребовавшего инициации ЗПТ, в течение периода проведения В-В ЭКМО
Септический шок за время проведения В-В ЭКМО	Факт развития септического шока в течение периода проведения В-В ЭКМО
Использование методов экстракорпоральной детоксикации за время проведения В-В ЭКМО	Факт использования методов экстракорпоральной детоксикации (сорбция цитокинов, ЗПТ по внепочечным показаниям) в связи с дистрибутивным шоком в течение периода проведения В-В ЭКМО

При сборе данных использовались бумажные и электронные (КИС ОРБИТА, КИС ЕМИАС) версии истории болезни. Отбор пациентов в исследование проводился по соответствию документированных сведений заранее установленным критериям исследования.

Данные о продолжительности ЭКМО, сроках от начала заболевания до перевода на ИВЛ и В-В ЭКМО оценивались на основе данных анамнеза и медицинской документации.

Перед инициацией В-В ЭКМО всем пациентам проводился анализ газов артериальной крови с оценкой pH, PaCO₂ и индекса PaO₂/FiO₂. Параметры анализа газов артериальной крови и биохимического анализа крови использовались при оценке органной дисфункции по шкале SOFA [234], представленной в

Приложении А. Значение медианного уровня альбумина оценивалось по результатам ежедневного биохимического анализа цельной венозной крови.

Значение статического легочного COMPLAENSA оценивалось на основе мониторинга показателей аппарата ИВЛ и фиксировалось в медицинской документации.

Производительность аппарата ЭКМО («Maquet Cardiohelp» (Getinge, Швеция) и «Xenios» (Xenios AG, Германия) оценивалась на основе мониторинга показателей консоли, которые фиксировались в медицинской документации. Факт конверсии контура ЭКМО фиксировался в медицинской документации. Решение об отлучении от В-В ЭКМО принималось на основе критериев, представленных в Приложении Д.

Доза норадреналина на момент инициации ЭКМО и длительность его использования оценивались на основе электронной медицинской документации. В течение первых 28 суток проведения ЭКМО все пациенты, использование норадреналина у которых было обусловлено причинами, не связанными с медикаментозной седацией, расценивались как имеющие потребность в вазопрессорной поддержке.

Сведения о гемотрансфузиях отражались в электронной медицинской документации и журналах переливания компонентов крови. Информация о сеансах заместительной почечной терапии и экстракорпоральной детоксикации фиксировалась в электронной медицинской документации и в протоколах процедур.

При развитии ОПП, требующего проведения ЗПТ, всем пациентам инициировалась процедура в соответствии с критериями KDIGO, представленным в Приложении Г. Отдельно фиксировались данные пациентов, которым проводились методы экстракорпоральной детоксикации в связи с септическим шоком (ЗПТ по внепочечным показаниям, селективная сорбция цитокинов, ЛПС-сорбция итд). Развитие септического шока в течение периода проведения В-В

ЭКМО и количество его эпизодов оценивались на основе критериев, представленных в Приложении В, и данных медицинской документации.

Тромботические осложнения, связанные с пациентом, определялись как возникшие в период проведения В-В ЭКМО тромбозы, отсутствовавшие ранее (ТЭЛА, тромбозы глубоких вен и др.), и диагностировались по результатам КТ с внутривенным контрастированием и ультразвукового исследования сосудов. Тромботические осложнения, связанные с контуром, расценивались как события с компонентами контура ЭКМО (тромбоз импеллера, тромбоз оксигенатора), повлекшие за собой смену контура. Регистрация данных осуществлялась в электронной медицинской документации, замена контура отражалась в протоколах выполнения процедуры.

Факт геморрагических осложнений устанавливался по материалам медицинской документации. При развитии кровотечений в период проведения В-В ЭКМО проводилось их распределение в зависимости от степени тяжести по следующему принципу:

- **Большие:**
 - Любые кровотечения, потребовавшие прекращения антикоагулянтной терапии или хирургического гемостаза
 - Внутрочерепные/внутричерепные кровотечения
 - Желудочно-кишечные кровотечения
 - Легочные кровотечения
 - Кровотечения из мочевого пузыря
 - Профузные носовые кровотечения
- **Малые:**
 - Кровотечения из мест стояния катетеров и канюль ЭКМО
 - Кровотечения из места стояния плеврального дренажа
 - Эрозивный гастрит
 - Кровоточивость из полости носа

2.2. Статистическая обработка данных

Первым этапом являлся сравнительный анализ групп. Описательная статистика включала в себя основные показатели для характеристики выборок (минимум, максимум, среднее, 25 центиль, медиана, 75 центиль, стандартное отклонение). Визуализация данных включала построение box-plot графиков для оценки выборки для каждого показателя. Для уточнения применимости параметрического инструментария была проведена оценка соответствия распределения переменных нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. По результатам данной оценки, ввиду малого числа исходов, было выявлено, что для всех показателей параметрические критерии сравнения неприменимы, в связи с чем для проведения сравнительного межгруппового анализа количественных показателей применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для проведения сравнительного анализа качественных бинарных исходов применялся точный критерий Фишера, а для порядковых – χ^2 критерий согласия Пирсона. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, был выбран равным 0,05. Описательная статистика (количественные переменные) проводилась с использованием Me (медиана) и IQR (межквартильный интервал).

Вторым этапом был поиск предикторов летальности. Для поиска параметров применялся однофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия). Для поиска точек отсечения по каждому из количественных параметров использовался ROC-анализ и критерий Юдена. Кроме того, для выявления влияния значимых параметров на летальный исход производился расчет отношения шансов (OR) и относительного риска (RR). Для построения модели определения наличия у пациентов вероятности летального исхода применялся многофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия).

Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывалась по Формуле 1

$$F(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$Z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n + C,$$

где b_1, b_2, b_n – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии;

x_1, x_2, x_3 – значения независимых переменных;

C – константа.

Для проведения анализа использовались данные 123 пациентов, 26 параметров были взяты в качестве вероятных предикторов летального исхода. Для построения регрессионных функций, составляющих прогностическую модель, использовался многофакторный анализ на основе бинарной логистической регрессии с оценкой откорректированного OR (с учетом совместного влияния предикторов, adj.OR) и его 95% доверительного интервала. Введение предикторов в модель было пошаговым обратным (использована статистика Вальда), что обеспечило возможность отбора информативных и исключения зашумленных предикторов.

Для оценки качества логистической регрессионной модели использовался тест Хосмера–Лемешоу и рассчитывался процент совокупной объясненной дисперсии по методу Нэйджелкерка. Оценка бинарной классификации производилась на основании ROC-анализа. Точка отсечения для бинаризации определялась с использованием критерия Юдена. Анализ данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27. Построение номограммы для предсказания летального исхода осуществлялось с использованием программного обеспечения Stata 17.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика исследуемых групп

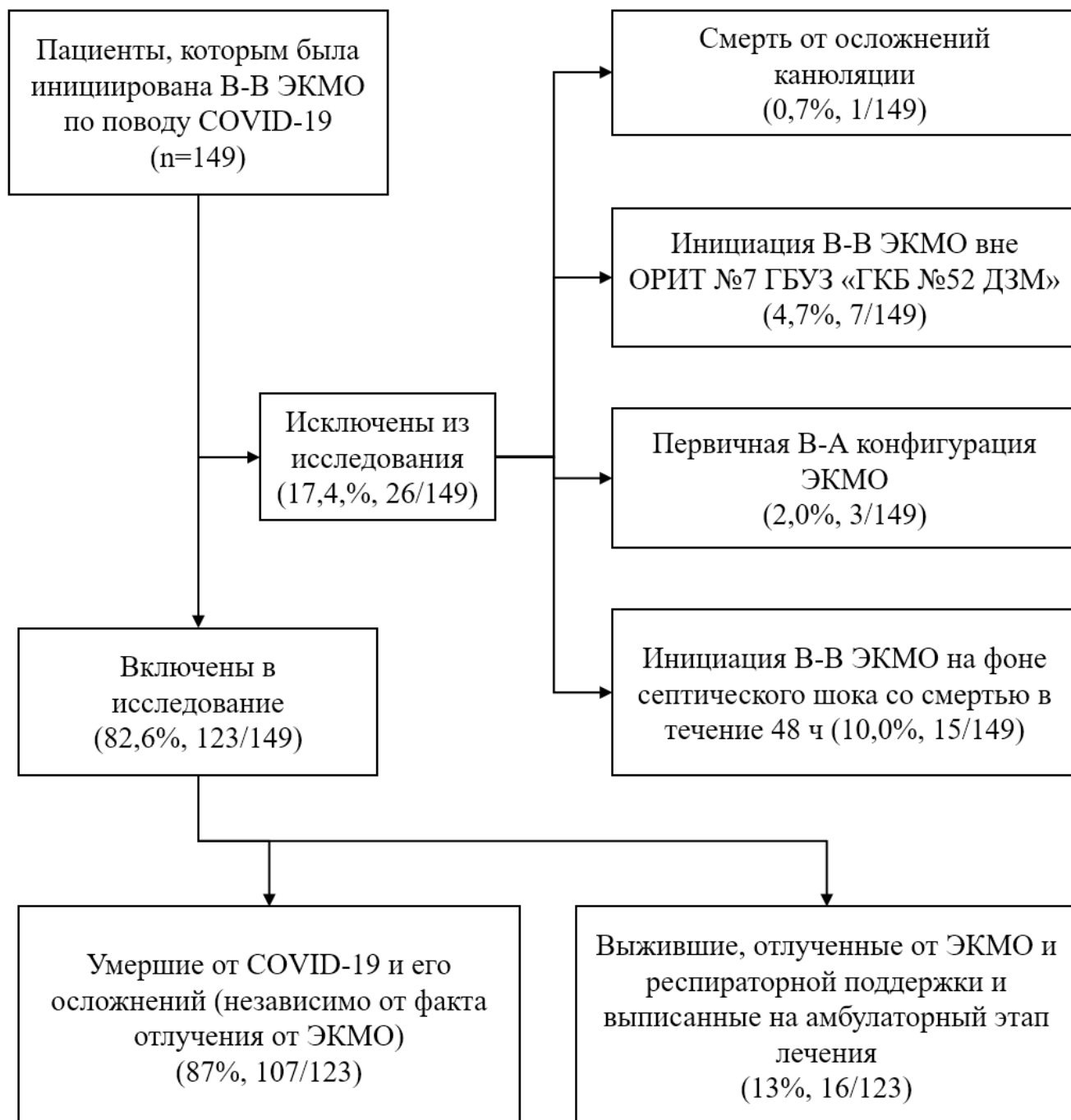


Рисунок 2 – Блок-схема отбора пациентов в исследование

Алгоритм отбора пациентов в исследование представлен на Рисунке 2. Критериям включения/исключения в исследовании соответствовало 123 пациента из 149.

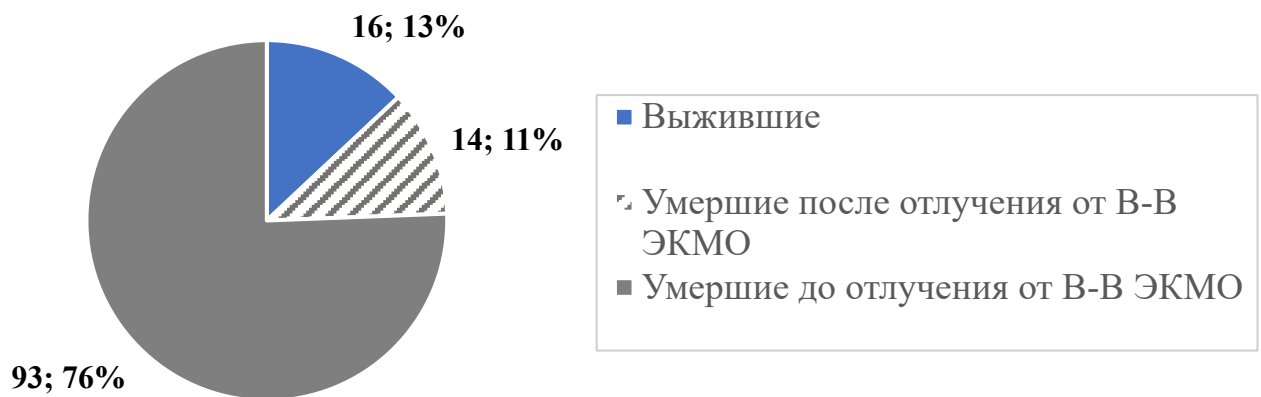


Рисунок 3 – Распределение 123 пациентов по клиническому исходу и факту отлучения от В-В ЭКМО

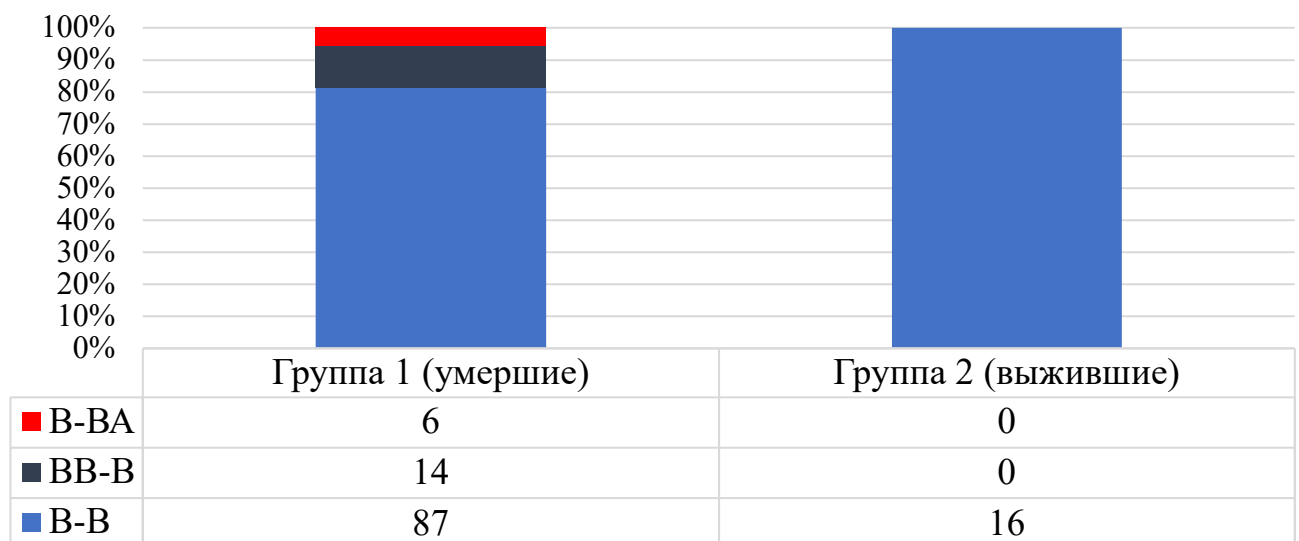


Рисунок 4 – Финальные конфигурации контура ЭКМО

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным показателям и были представлены преимущественно представителями мужского пола (соотношение мужчин/женщин в группе умерших 79/28 (73,8%/26,2%), соответственно; соотношение мужчин/женщин в группе выживших 12/4 (75%/25%), соответственно).

На Рисунке 3 продемонстрировано, что 46,6% отлученных от В-В ЭКМО пациентов умерли до выписки из стационара в силу причин, отличных от дыхательной недостаточности, которая была разрешена на момент отлучения. Графическое отображение частоты конверсии контура ЭКМО среди групп представлено на Рисунке 4. Обращает на себя внимание отсутствие смены конфигурации контура у выживших пациентов, в то время как в группе умерших 6 пациентам потребовалась конверсия в В-ВА конфигурацию в связи с развитием ПЖН, а 14 пациентам потребовалась установка дополнительной дренажной канюли.

Характеристики групп пациентов представлены в Таблицах 5,6 и 7.

Таблица 5 – Описательная статистика (количественные параметры).

Показатель	Умершие Me [Q1; Q3]	Выжившие Me [Q1; Q3]	<i>p</i> -value
Возраст, лет	52,0 [42,0-59,0]	38,0 [35,25-50,75]	0,036*
ИМТ, кг/м ²	30,86 [26,34-34,7]	32,76 [26,5-34,6]	0,913
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	16,0 [12,0-21,0]	8,0 [7,0-11,75]	<0,001*
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сут	18,0 [14,0-22,0]	11,0 [8,25-14,0]	<0,001*
Срок от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО, сут	1,0 [1,0-2,0]	1,5 [0,0-3,75]	0,692
PaCO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.	78,5 [54,75-90,0]	52,5 [45,0-72,5]	0,035*
PaO ₂ /FiO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.	71,0 [59,0-87,53]	80,0 [71,25-92,5]	0,056
pH на момент инициации В-В ЭКМО	7,2 [7,1-7,3]	7,32 [7,17-7,4]	0,076
Доза норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО, мкг/кг/мин	0,1 [0,0-0,25]	0,1 [0,0-0,3]	0,451
SOFA на момент инициации В-В ЭКМО	8,0 [6,0-10,0]	6,5 [5,0-9,0]	0,230
Продолжительность проведения ЭКМО, сут	17,0 [9,0-30,0]	11,5 [7,0-25,5]	0,196
C _{stat} после инициации В-В ЭКМО	21,3 [16,6-29,0]	28,5 [23,75-38,75]	0,035*
Максимальная производительность В-В ЭКМО, л/мин	4,6 [4,2-5,2]	3,8 [3,5-4,0]	<0,001*

Продолжение таблицы 5.

Длительность использования норадреналина в первые 28 суток В-В ЭКМО, сут	11,0 [5,0-19,0]	3,0 [1,0-10,0]	0,002*
Медианный уровень альбумина в первые 28 суток В-В ЭКМО, г/л	28,6 [25,7-33,0]	34,08 [29,18-37,68]	0,002*
Трансфузии свежзамороженной плазмы в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	2,0 [0,0-6,0]	4,0 [0,0-9,5]	0,420
Трансфузии криопреципитата в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	6,0 [0,0-25,0]	18,0 [0,0-49,0]	0,149
Трансфузии тромбоконцентрата в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	5,0 [1,0-12,0]	3,0 [0,0-4,75]	0,049*
Трансфузии эритроцитарной взвеси в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	5,0 [2,0-10,0]	5,0 [0,25-7,75]	0,317
Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО	1,0 [1,0-2,0]	0,0 [0,0-1,0]	<0,001*

Примечания: *p*-value – уровень статистической значимости; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$). Me [Q1; Q3] – медиана [межквартильный интервал].

Таблица 6 – Описательная статистика (бинарные, категориальные параметры).

Показатель	Умершие		Выжившие		<i>p</i> -value
	да	нет	да	нет	
Тромботические события с контуром ЭКМО, потребовавшие его замены	28	79	6	10	0,374
Тромботические события с пациентом за время проведения В-В ЭКМО	43	64	5	11	0,589
ЗПТ по почечным показаниям за время проведения В-В ЭКМО	87	20	5	11	<0,001*
Септический шок за время проведения В-В ЭКМО	95	12	6	10	<0,001*
Использование методов экстракорпоральной детоксикации за время проведения В-В ЭКМО	65	42	5	11	0,032*

Примечания: *p*-value – уровень статистической значимости; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 7 – Кровотечения за время проведения ЭКМО

Кровотечения за время проведения В-В ЭКМО			<i>p</i> -value
Умершие	Нет	32	0,256
	Малые	31	
	Большие	44	
Выжившие	Нет	8	
	Малые	4	
	Большие	4	

Примечания: *p*-value – уровень статистической значимости; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

3.2. Сравнительный анализ

Проверка распределений групп на нормальность

В первом этапе анализа проводилась проверка распределений групп на нормальность с использованием расчета критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты проверки распределений групп на нормальность

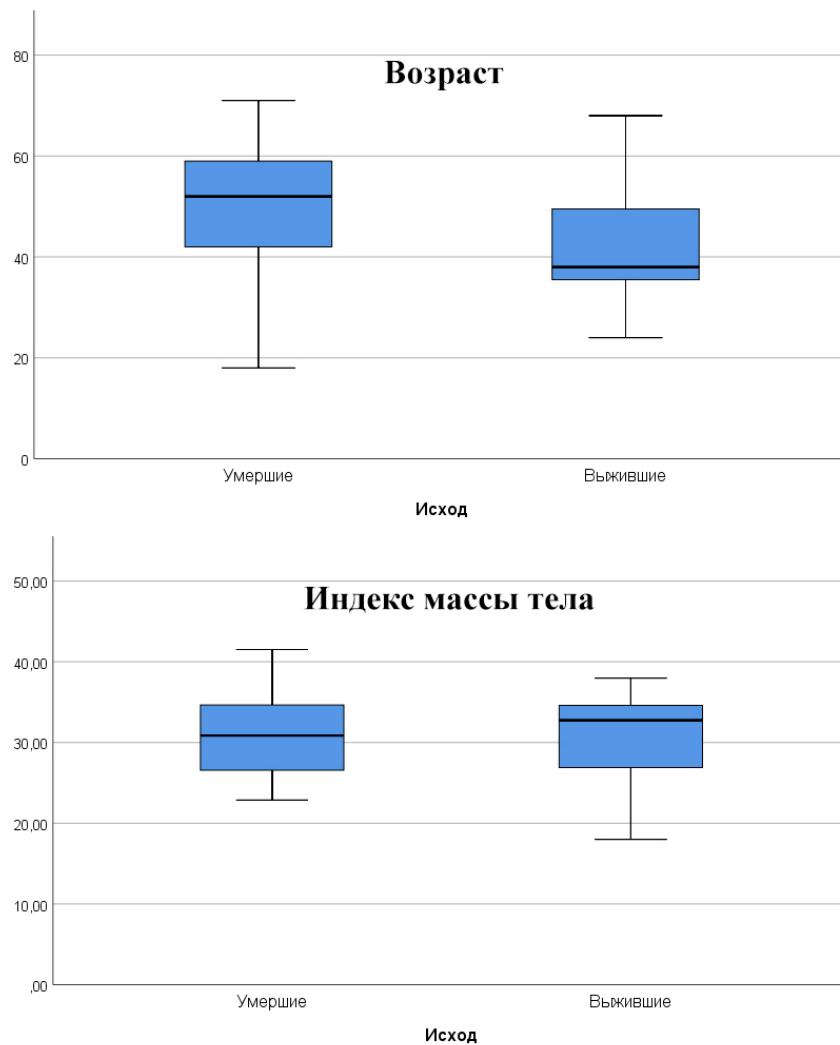
Показатель	Асимптотическая значимость	
	Умершие	Выжившие
Возраст	0,003	0,191*
ИМТ	0,003	0,158*
Продолжительность проведения ЭКМО	<0,001	0,007
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ	<0,001	0,190*
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО	<0,001	0,888*
Срок от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО	<0,001	0,024
C_{stat} после инициации В-В ЭКМО	<0,001	0,995*
$PaCO_2$ на момент инициации В-В ЭКМО	0,034	0,005
PaO_2/FiO_2 на момент инициации В-В ЭКМО	0,052*	0,147*
pH на момент инициации В-В ЭКМО	0,614*	0,329*
Доза норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО	<0,001	<0,001
Длительность использования норадреналина в первые 28 суток В-В ЭКМО	<0,001	0,005
Медианный уровень альбумина в первые 28 суток В-В ЭКМО, г/л	0,037	0,593*
Трансфузии СЗП в первые 28 суток В-В ЭКМО	<0,001	0,008
Трансфузии криопреципитата в первые 28 суток В-В ЭКМО	<0,001	<0,001

Продолжение таблицы 8.

Трансфузии тромбоконцентрата в первые 28 суток В-В ЭКМО	<0,001	0,001
Трансфузии ЭВФ в первые 28 суток В-В ЭКМО	<0,001	0,001
Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО	<0,001	<0,001
SOFA на момент инициации В-В ЭКМО	0,002	0,049
Максимальная производительность В-В ЭКМО	0,589*	0,088*

Примечание: *параметр группы имеет нормальное распределение

В результате проведенного статистического анализа выявлены статистически значимые отличия обеих групп от нормального распределения почти по всем показателям, вследствие чего для дальнейшего межгруппового сравнения были применены непараметрические критерии; кроме того, учитывался объем групп.

Результаты межгруппового сравнения (количественные параметры)**Рисунок 5 – Демографические и антропометрические показатели**

Выявлены статистически и клинически значимые различия между группами по возрасту: пациенты в группе умерших были старше пациентов в группе выживших. Статически значимая взаимосвязь между индексом массы тела и летальностью не обнаружена. Графическое изображение представлено на Рисунке 5.

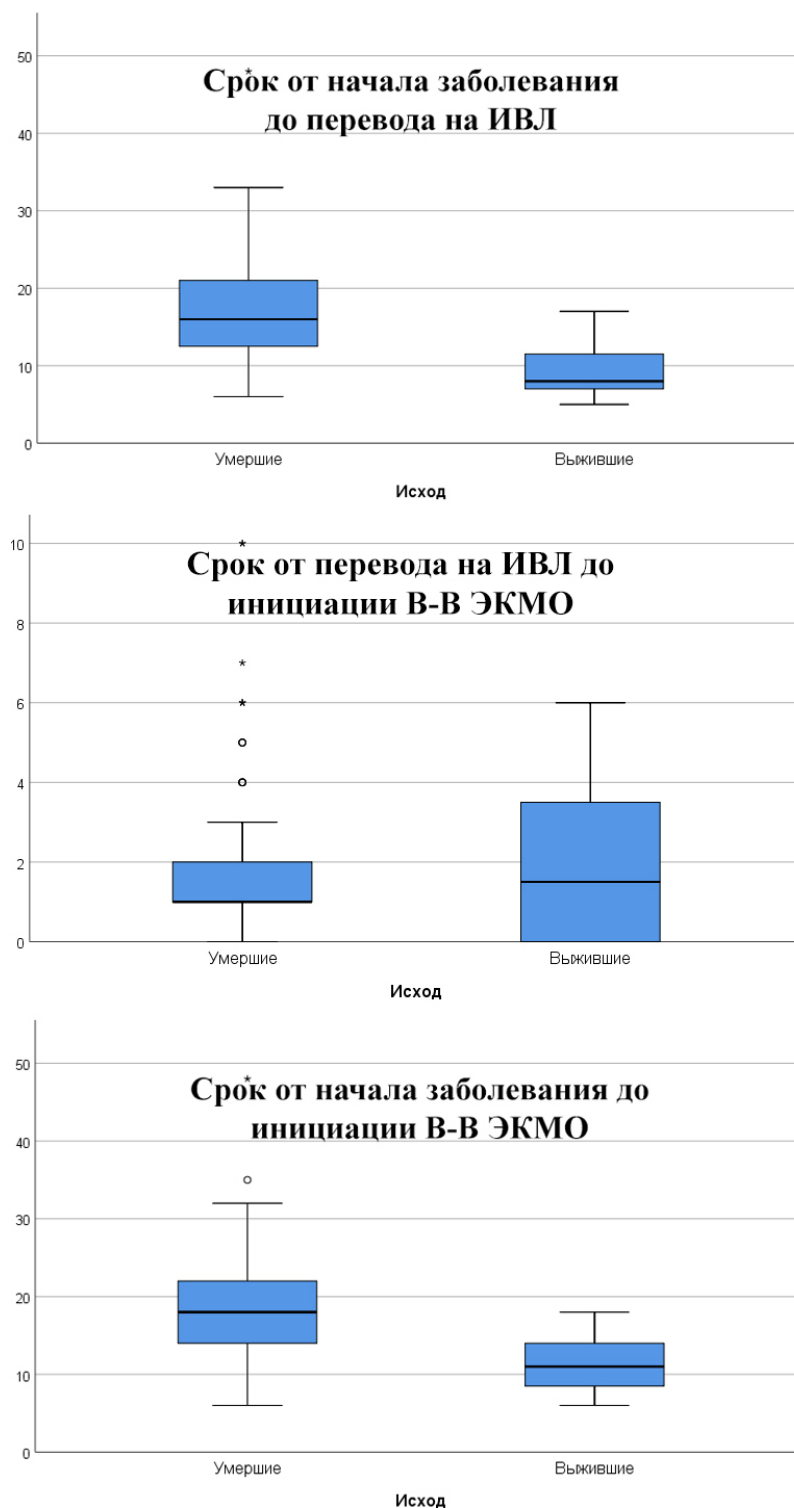


Рисунок 6 – Временные рамки принятия решений о переводе на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО

Выявлены статистически и клинически значимые различия между группами по сроку от начала заболевания до перевода на ИВЛ и по сроку от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО: пациенты в группе выживших были переведены на ИВЛ и, впоследствии, на В-В ЭКМО в более ранние сроки. Статистически значимых различий между группами по времени от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО обнаружено не было. Графическое изображение описанных временных периодов представлено на Рисунке 6.

Пациенты обеих групп характеризовались наличием гиперкапнии с ацидозом на момент инициации В-В ЭКМО и значением PaO_2/FiO_2 менее 100 мм рт.ст.; большинству проводилась вазопрессорная поддержка, обусловленная дистрибутивными нарушениями гемодинамики. Среди показателей анализа газов крови были выявлены статистически и клинически значимые различия между группами по значению $PaCO_2$: у умерших пациентов отмечалась более выраженная гиперкапния на момент инициации В-В ЭКМО, чем у выживших. Значения *p*-value по параметрам « PaO_2/FiO_2 на момент инициации В-В ЭКМО» и «*pH* на момент инициации В-В ЭКМО» находятся в диапазоне от 0,05 до 0,1, в связи с чем можно предполагать потенциальный сдвиг параметра в меньшую сторону при увеличении объема выборки. Статистически значимых различий между группами по оценке по шкале SOFA и дозе норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО обнаружено не было. Графическое отображение показателей газов артериальной крови, значения по шкале SOFA и дозе норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО представлено на Рисунках 7 и 8.

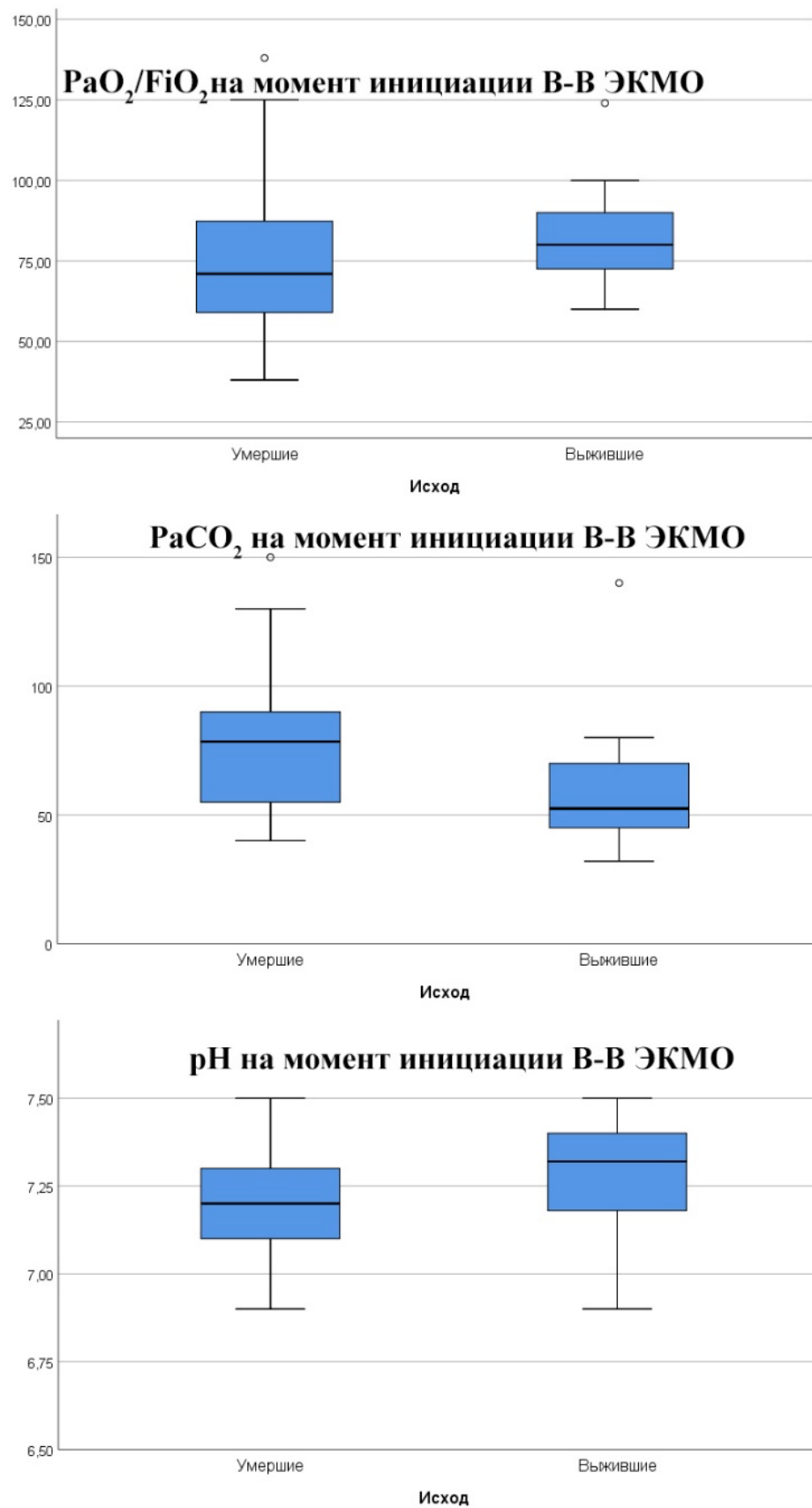


Рисунок 7 – Показатели анализа газов артериальной крови на момент инициации В-В ЭКМО

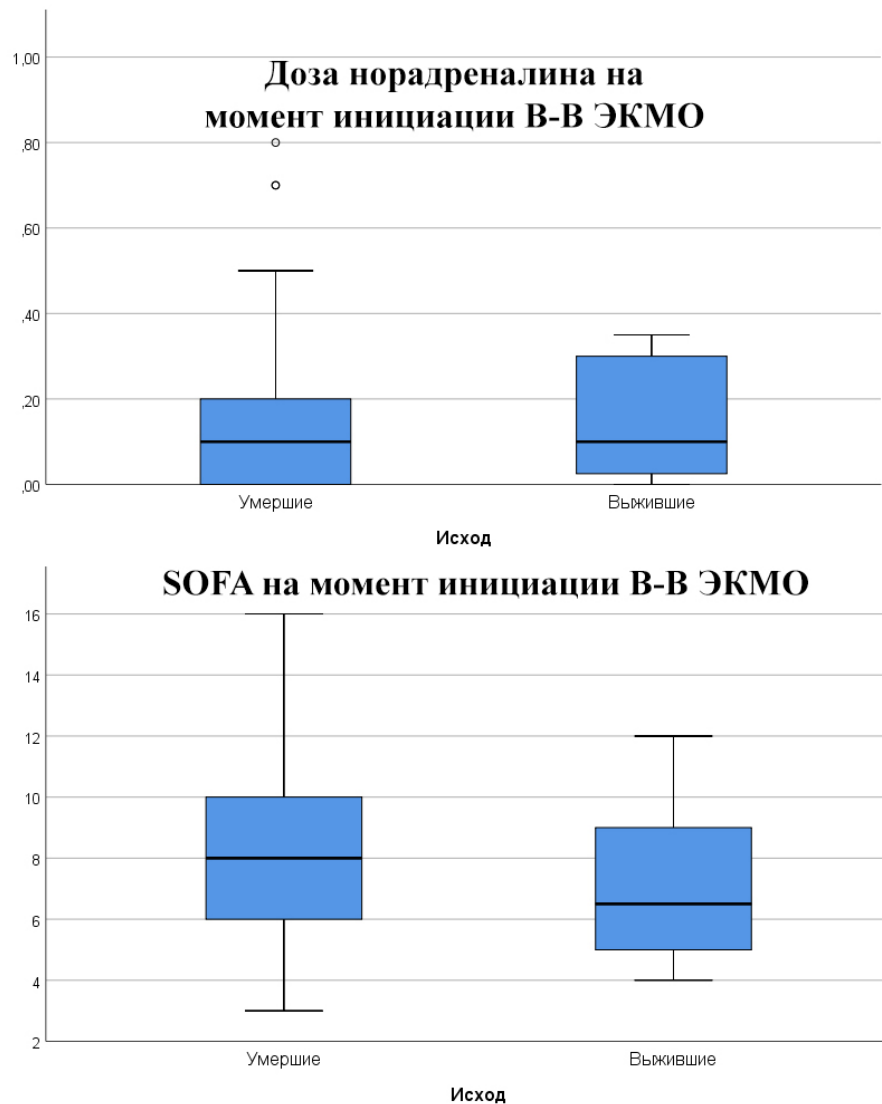


Рисунок 8 – Доза норадреналина и оценка по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО

Выявлены статистически и клинически значимые различия между группами по значению статического легочного комплаенса после перевода в протективные параметры ИВЛ после инициации В-В ЭКМО, а также по максимально требовавшейся производительности: у выживших пациентов отмечались более высокие значения C_{stat} и меньшая максимальная производительность В-В ЭКМО в течение всего периода проведения экстракорпоральной поддержки. Взаимосвязи между продолжительностью В-В ЭКМО и летальностью обнаружено не было.

Графическое отображение особенностей периода проведения В-В ЭКМО и статического легочного COMPLIANCE представлено на Рисунке 9.

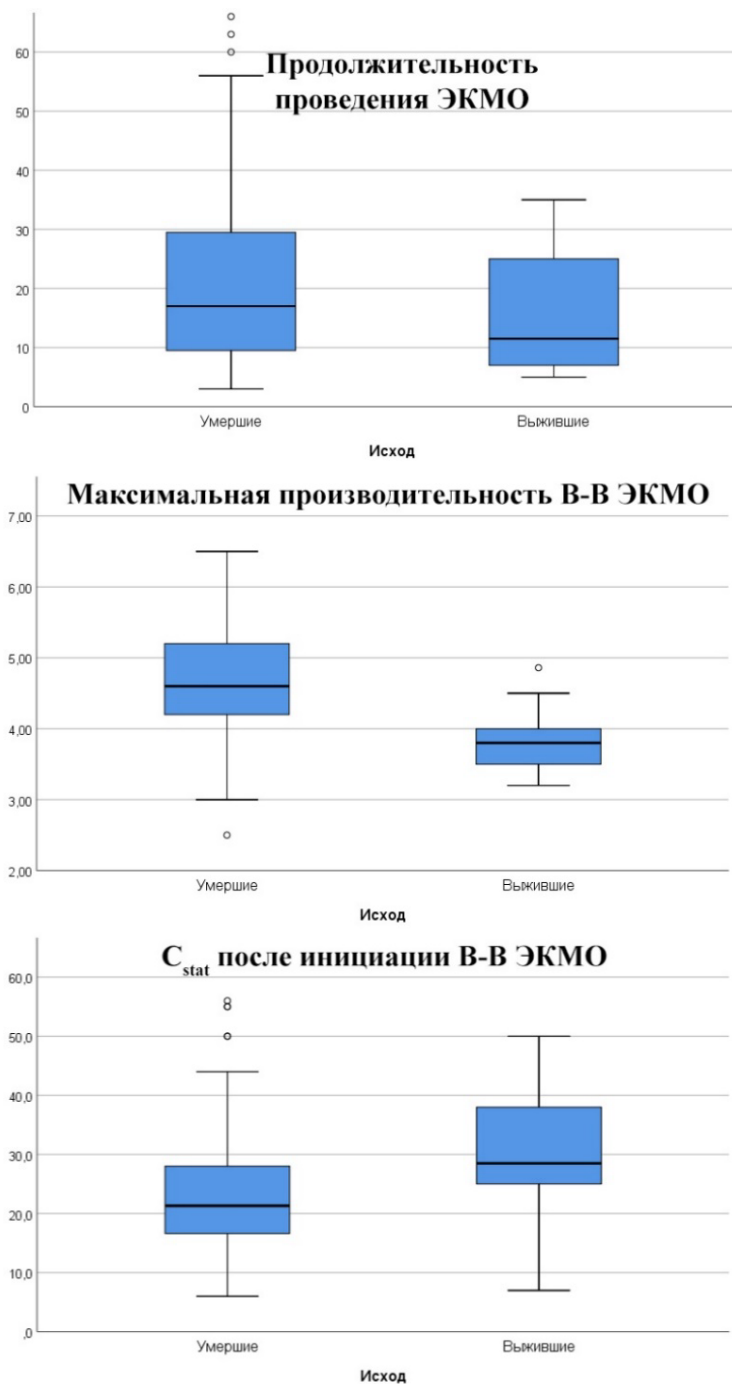


Рисунок 9 – Особенности проведения В-В ЭКМО и статический легочный COMPLIANCE

Были выявлены статистически и клинически значимые различия между группами по продолжительности потребности в инфузии норадреналина и в медиане альбумина в течение первых 28 суток проведения В-В ЭКМО: умершим пациентам более длительно проводилась вазопрессорная поддержка, а медианное значение уровня альбумина было выше у выживших. Графическое отображение длительности использования норадреналина и медианного значения альбумина представлено на Рисунке 10.

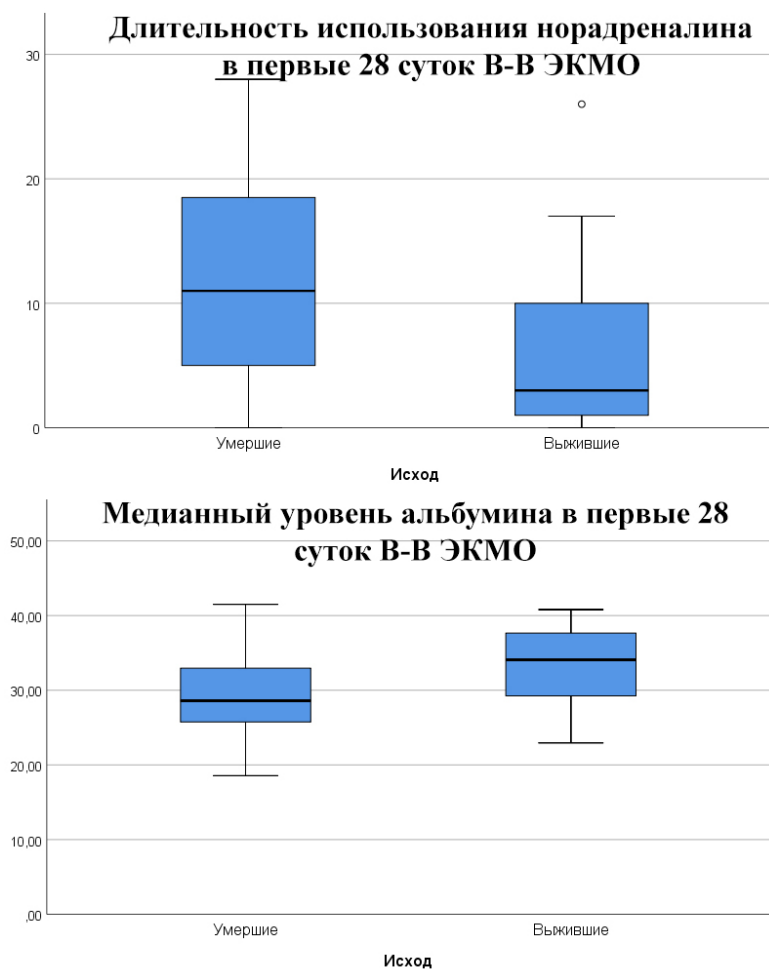


Рисунок 10 – Длительность использования норадреналина и медиана альбумина в первые 28 суток В-В ЭКМО

Среди параметров, отражающих количество трансфузий компонентов крови, статистически значимые различия между группами продемонстрировало только количество трансфузий концентрата тромбоцитов: выжившим пациентам было проведено меньшее число трансфузий. Графическое отображение трансфузий компонентов крови представлено на Рисунке 11.

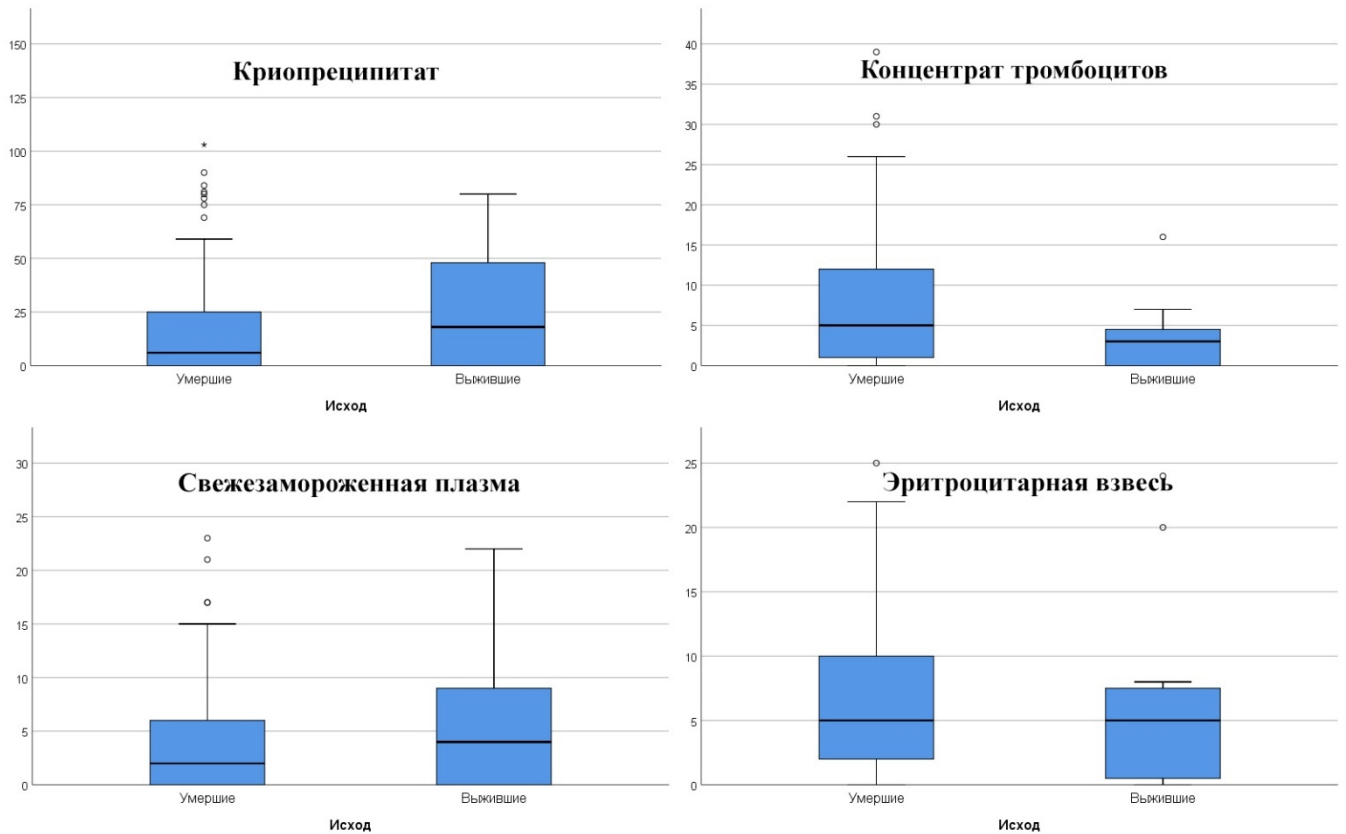


Рисунок 11 – Трансфузии компонентов крови в течение первых 28 суток В-В ЭКМО

Выявлены статистически и клинически значимые различия между группами по количеству эпизодов септического шока в период проведения В-В ЭКМО: у умерших пациентов отмечалось большее число эпизодов септического шока. Графическое отображение представлено на Рисунке 12.

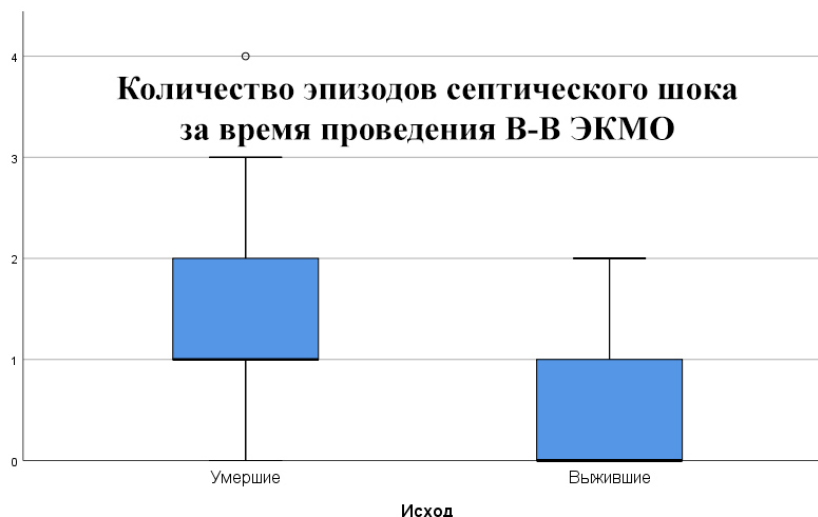


Рисунок 12 – Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО

Результаты межгруппового сравнения (бинарные, категориальные параметры)

Для оценки взаимосвязи между летальностью и тромботическими событиями за время проведения В-В ЭКМО был применен точный тест Фишера. Статистически значимой взаимосвязи между тромботическими осложнениями как с контуром ЭКМО, так и с пациентом и летальностью обнаружено не было.

Для оценки взаимосвязи летальности и геморрагическими осложнениями с учетом степени их выраженности был применен χ^2 критерий Пирсона. Кровотечения классифицировались как большие и малые в зависимости от критериев, изложенных в Главе 2 настоящей диссертации. Статистически значимой взаимосвязи между геморрагическими осложнениями и летальностью обнаружено не было.

Для оценки взаимосвязи летальности и развитием ОПП, потребовавшей инициации ЗПТ по почечным показаниям, был применен точный тест Фишера, по результатам которого была выявлена статистически значимая взаимосвязь между группами: у умерших пациентов чаще развивалось ОПП, которое требовало инициации ЗПТ.

При исследовании взаимосвязи между развитием септического шока за время проведения В-В ЭКМО и факта использования методов экстракорпоральной детоксикации (ЗПТ по внепочечным показаниям, селективная сорбция цитокинов итд) и летальностью был применен точный тест Фишера. Была выявлена статистически и клиническая значимая взаимосвязь между группами: состояние умерших пациентов чаще осложнялось развитием септического шока, по поводу чего у них применялись экстракорпоральные методы детоксикации, аналогичным образом оказывавшие влияние на исход.

3.3. Отбор параметров, оказывающих влияние на летальный исход

Таблица 9 – Анализ факторов, которые могут оказывать влияние на летальный исход (однофакторный анализ) (p<0,05)

Показатель	Вальд	p-value	Точка отсечения	OR [95% ДИ]	RR [95% ДИ]
Максимальная производительность В-В ЭКМО, л/мин	13,833	<0,001	4,15	21,808 [4,647-102,345]	1,501 [1,193-1,889]
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	14,064	<0,001	12,5	12,840 [3,399-48,500]	1,428 [1,147-1,778]
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сут	13,879	<0,001	14,5	16,406 [3,523-76,401]	1,400 [1,153-1,701]
РаО ₂ /FiO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.	2,655	0,103	76,2	3,150 [1,023-9,704]	1,158 [0,999-1,343]
pH на момент инициации В-В ЭКМО	4,936	0,026	7,32	8,727 [2,731-27,888]	1,594 [1,082-2,349]
Медианный уровень альбумина в первые 28 суток В-В ЭКМО, г/л	9,051	0,003	28,17	14,182 [1,808-111,212]	1,249 [1,099-1,419]
Длительность использования норадреналина в первые 28 суток В-В ЭКМО, сут	6,711	0,010	2,5	25,750 [6,354-104,350]	2,784 [1,249-6,207]
Трансфузии криопреципитата в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз	5,708	0,017	16	2,906 [0,981-8,609]	1,155 [0,987-1,351]
ЗПТ по почечным показаниям за время проведения ЭКМО	14,476	<0,001	1	9,570 [2,990-30,635]	1,466 [1,124-1,912]
Использование методов экстракорпоральной детоксикации за время проведения В-В ЭКМО	4,547	0,033	1	3,405 [1,104-10,499]	1,172 [1,006-1,365]
Септический шок за время проведения В-В ЭКМО	18,46	<0,001	1	13,194 [4,067-42,805]	1,724 [1,174-2,533]
Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО	11,651	0,001	1	13,194 [4,067-42,805]	1,724 [1,174-2,533]

Примечания: p-value – уровень статистической значимости; OR - отношение шансов, RR – относительный риск, [95% ДИ] – 95% доверительный интервал.

Все предикторы рассматривались для включения в многофакторную модель.

Расчет регрессионных коэффициентов. Построение прогностической модели.

Отбор значимых параметров для регрессионного уравнения проводился при помощи критерия Вальда ($p < 0,05$). В результате, статистически значимыми, оказывающими влияние на исход, оказались параметры, представленные в Таблице 10.

Таблица 10 – Переменные в уравнении (многофакторный анализ)

Переменные уравнения	Значение коэффициента	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	<i>p</i> -value	OR [95% ДИ]
Максимальная производительность В-В ЭКМО, л/мин	2,300	0,77	8,922	0,003	9,975 [2,205-45,121]
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	0,261	0,105	6,156	0,013	1,298 [1,056-1,596]
PaO ₂ /FiO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.	-0,055	0,026	4,605	0,032	0,946 [0,900-0,995]
Септический шок за время проведения В-В ЭКМО	1,959	0,845	5,370	0,020	7,091 [1,353-37,172]
Константа	-7,830	3,315	5,577	0,018	<0,001

Примечания: *p*-value – уровень статистической значимости; OR - отношение шансов, [95% ДИ] – 95% доверительный интервал.

Регрессионное уравнение

Разработано решающее правило на основе Формулы 1

$$F(z) = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где $Z = 2,300 \times [\text{Максимальная производительность В-В ЭКМО}] + 0,261 \times [\text{Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ}] - 0,055 \times [\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ на момент инициации В-В ЭКМО}] + 1,959 \times [\text{Септический шок за время проведения В-В ЭКМО}] - 7,830$.

Оценка качества полученной модели

Таблица 11 – Оценка качества модели

Параметр	Проверка согласия Хосмера-Лемешева	R-квадрат Нэйджелкерка
Значение	0,999	0,632

Тест Хосмера-Лемешева показал хорошее качество регрессионной модели ($p > 0,05$): модель очень хорошо откалибрована и достаточно точно описывает реальные данные. Процент совокупной объясненной дисперсии по методу Нэйджелкерка достиг 63,2%, что является очень хорошим показателем качества модели.

ROC-анализ

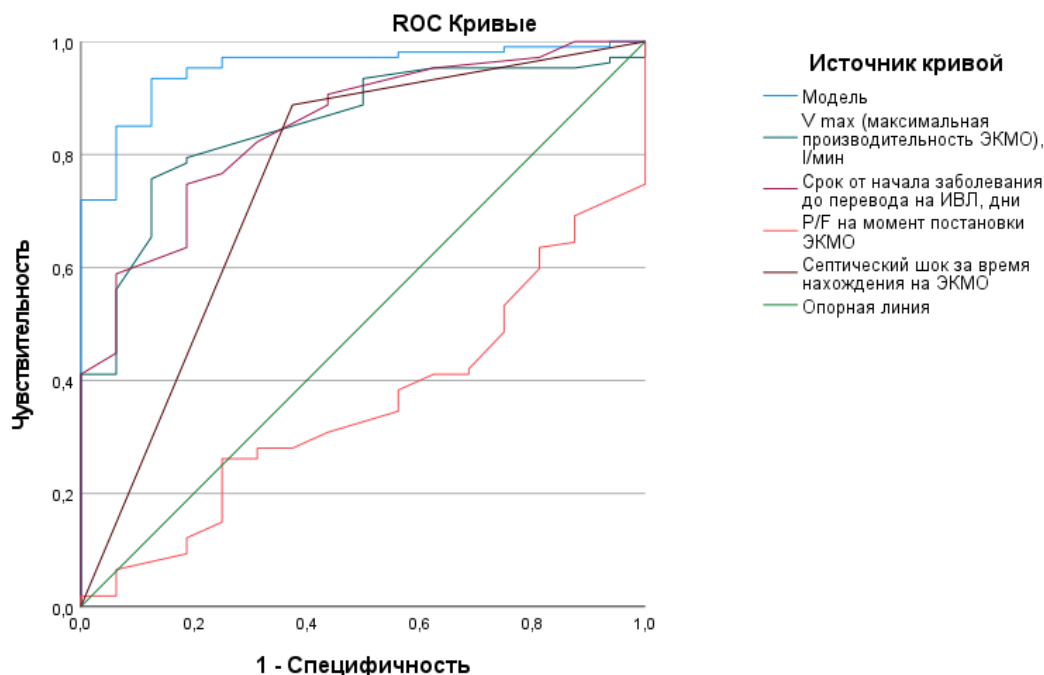


Рисунок 13 – ROC-кривые для прогностической номограммы и независимых предикторов летальности (многофакторный анализ)

Таблица 12 – Параметры ROC-анализа: многофакторная модель

Переменные результата проверки: предсказанная вероятность				
Параметр	AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	95% ДИ
Предсказанная вероятность модели	0,952	0,022	<0,001	0,909-0,995
Максимальная производительность В-В ЭКМО, л/мин	0,852	0,044	<0,001	0,766-0,937
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	0,849	0,046	<0,001	0,759-0,939
PaO ₂ /FiO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.	0,357	0,063	0,065	0,234-0,480
Септический шок за время проведения В-В ЭКМО	0,756	0,075	0,001	0,609-0,904

Примечания: AUC – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 13 – Параметры ROC-анализа: обучающая выборка

Переменные результата проверки: предсказанная вероятность			
AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	95% ДИ
0,952	0,022	<0,001	0,909-0,995

Примечания: AUC – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Статистически значимый показатель AUC свидетельствует об отличном качестве модели.

Таблица 14 – Таблица классификации

Наблюдаемые исходы	Предсказанные исходы		Процент верно предсказанных исходов
	Выжил	Умер	
Выжил	14	2	87,5%
Умер	7	100	93,5%
Общий процент верно предсказанных исходов			92,7%

Точка отсечения

При $F(z) \geq 0,725$ вероятен летальный исход пациента (чувствительность – 93,5%, специфичность – 87,5%).

Таблица 15 – Характеристики модели

Статистические показатели	<i>p</i>-value	95% ДИ
Чувствительность	87,50%	61,65% – 98,45%
Специфичность	93,46%	86,98% – 97,33%
Прогностическая ценность положительного результата	66,67%	48,84% – 80,73%
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,04%	93,18% – 99,46%
Точность	92,68%	86,56% – 96,60%
Распространенность заболевания	13,01%	7,62% – 20,26%

Примечания: *p*-value – уровень статистической значимости, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Номограмма

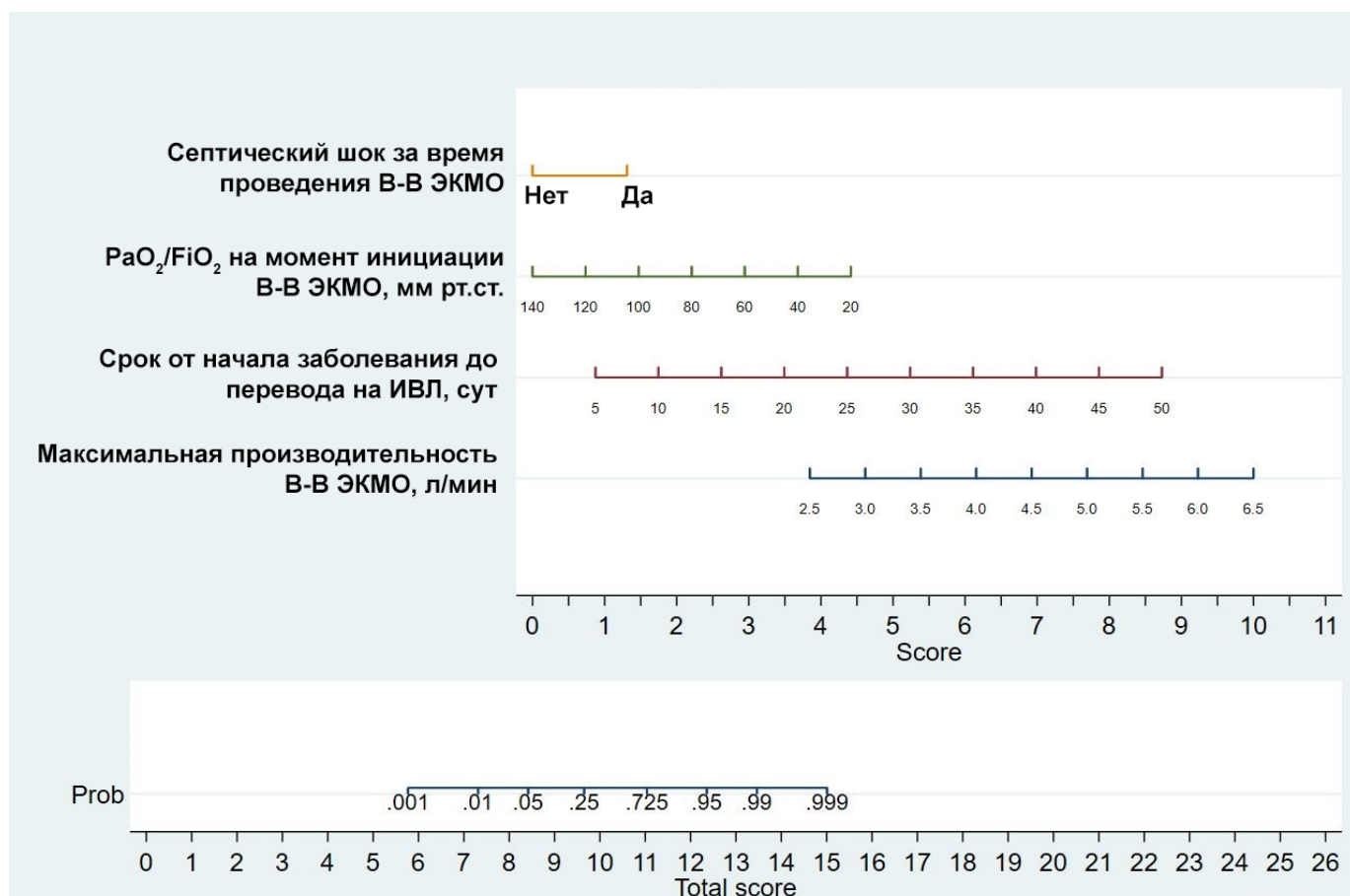


Рисунок 14 – Номограмма для прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО

Заключение: для оценки риска летального исхода у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО, рекомендуется учитывать следующие параметры и их значения, полученные в ходе однофакторного анализа:

- максимальная производительность В-В ЭКМО $\geq 4,15$ л/мин (риск смерти повышается в 14,52 раза)
- срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ $\geq 12,5$ суток (риск смерти повышается в 8,99 раза)

- P_{aO_2}/F_{iO_2} на момент инициации ЭКМО $\leq 76,2$ мм рт.ст. (риск смерти повышается в 2,72 раза)
- факт развития септического шока во время проведения В-В ЭКМО (риск смерти повышается в 7,65 раза).

Полученная регрессионная модель при проведении многофакторного анализа, с учетом вышесказанного, может потенциально рассматриваться как решающее правило для определения вероятности летального исхода пациента. Однако необходимо увеличить объем выборки данных для проведения дополнительного обучения модели, а также произвести процедуру кросс-валидации для дополнительного подтверждения качества модели на основе новых данных и внедрения решающего правила в практику.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Демографические и антропометрические параметры

Полученные в ходе настоящего исследования результаты согласуются с данными ранее опубликованных работ и подтверждают, что возраст пациента является значимым предиктором госпитальной летальности при проведении В-В ЭКМО. Возраст традиционно рассматривается как один из ключевых факторов риска при статистической оценке выживаемости. В то же время наличие ожирения и увеличение индекса массы тела не продемонстрировали статистически значимого влияния на исход. Представленные данные в целом коррелируют с результатами, полученными при анализе пациентов с дыхательной недостаточностью иной этиологии, которым проводилась В-В ЭКМО.

Данные крупных мета-анализов в отношении влияния пола пациента на выживаемость при использовании В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 варьируют от отсутствия статистически значимых различий между мужским и женским полом ($n=706$; OR 0,72; 95% ДИ: 0,50-1,03; $p=0,07$) [116] до увеличения летальности у пациентов мужского пола ($n=17449$; uOR 1,34; 95% ДИ: 1,20–1,49) [249]. Умершие пациенты также были старше, а возраст являлся независимым фактором летальности [105, 116]. Результаты других исследований, включая крупные мета-анализы, также подтверждают значимое снижение выживаемости и вероятности успешного отлучения от ЭКМО у пациентов старше 60 лет [100, 151, 211, 249]. В настоящее время в качестве общепризнанного порогового значения определения противопоказаний для В-В ЭКМО считается возраст более 65 лет [212].

Результаты ряда исследований свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в отношении индекса массы тела между умершими и выжившими пациентами, которым проводилась ЭКМО по поводу COVID-19 [104, 106, 172, 267], что справедливо и для пациентов с иной этиологией ОРДС [147]. Тем не менее,

избыточная масса тела в контексте проведения В-В ЭКМО может представлять трудности при канюляции, а также требовать имплантации канюль большего диаметра в связи с потенциально большей необходимой производительностью.

4.2. Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ и В-В ЭКМО

Результаты настоящего исследования указывают на рост госпитальной летальности при увеличении срока от начала заболевания до перевода на ИВЛ. Параметр вошел в регрессионную модель, продемонстрировав точку отсечения в 12,5 суток и более (риск смерти повышается в 8,99 раз). Аналогичные различия между выжившими и умершими были выявлены в отношении срока от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО: данный параметр имеет высокую корреляцию с вышеуказанным в связи с пересечением временных периодов.

В определении временных рамок оптимизации поддержки газообмена ключевое значение имеет длительность периода непротективной вентиляции, ассоциированной с развитием вторичного легочного повреждения, в связи с чем решение о переводе на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО должно приниматься оперативно при возникновении показаний. Опубликованные данные свидетельствуют об уменьшении летальности у пациентов, получавших протективную ИВЛ (более высокое ПДКВ и значения ΔP менее 16 см вод.ст.) до инициации В-В ЭКМО, что было неоднократно подтверждено в ряде исследований [122, 211, 226, 249].

Имеющиеся данные о связи длительности ИВЛ до инициации ЭКМО с летальностью противоречивы и свидетельствуют как об увеличении летальности при более длительном проведении ИВЛ до начала экстракорпоральной поддержки [33, 208, 212, 249], так и об отсутствии влияния данного параметра на выживаемость [149]. Ряд исследований с различным дизайном и объемом выборки указывает о наличии взаимосвязи между продолжительностью ИВЛ более 7 суток до инициации В-В ЭКМО и летальностью [142, 194, 201, 226]. Так, в исследовании с выборкой из

31 пациента отсроченная (спустя 2-5 сут после появления показаний) инициация В-В ЭКМО сопровождалась большей летальностью по сравнению с ранней (в пределах 24 ч): 88% vs 50%, $p=0,044$ [173]. Аналогичным образом, другое исследование ($n=49$) продемонстрировало роль ИВЛ продолжительностью более 90 часов до начала В-В ЭКМО как фактора, ассоциированного с летальным исходом [261]. По данным анализа случаев 26 ЭКМО-центров Германии ($n=673$), инициация В-В ЭКМО на 5-7 сутки от начала ИВЛ у пациентов с COVID-19 была ассоциирована с более высокой летальностью по сравнению с началом экстракорпоральной поддержки в сроки <5 сут после интубации (OR 2,39; 95% ДИ: 1,35-4,37) [151]. Схожие результаты представлены в ретроспективном мультицентровом исследовании A.Supady и соавт. ($n=127$), где продолжительность ИВЛ до начала В-В ЭКМО была ниже у выживших по сравнению с умершими (3,0 vs 6,0 сут, $p=0,006$) [240]. В другом исследовании с участием пациентов с дыхательной недостаточностью различной этиологии (за исключением травмы), данный показатель оказался единственным, независимо ассоциированным с летальностью: значение в группе выживших и умерших составляло 1 и 6 суток, соответственно (OR: 1,184; 95% ДИ: 1,079-1,565, $p<0,001$) [262].

Тем не менее, данные мультицентрового исследования ECMOVIBER ($n=338$) показали отсутствие влияния продолжительности ИВЛ перед инициацией В-В ЭКМО на летальность у пациентов с COVID-19 (HR 1,009; 95% ДИ: 0,991-1,027, $p=0,33$) [211]. Аналогичные результаты продемонстрировал мета-анализ ($n=545$) пациентов с ОРДС различной этиологии [230]. Исследование M.Herrman и соавт. ($n=101$) также показало отсутствие статистически значимых различий между умершими и выжившими в отношении длительности ИВЛ менее 7 (менее 10) и ≥ 7 (≥ 10) сут до инициации В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 ($p=0,59$ и $p=1,0$, соответственно), несмотря на непротективность параметров вентиляции и медианное значение PaO_2/FiO_2 74,2 мм рт.ст. на момент канюляции [149]. Согласно данным

ретроспективного исследования Olivier и соавт. ($n=56$), статистически значимой связи между временем от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО и летальностью установлено не было: летальность при длительности ИВЛ менее 7 суток и более 7 суток составила 53% и 50%, соответственно ($p>0,999$) [195].

Срок от момента появления симптомов COVID-19 до инициации ЭКМО в исследованиях являлся независимым фактором, ассоциированным с летальностью, что могло быть связано с длительным периодом непротективной респираторной поддержки [33, 105, 211]. В частности, крупный ($n=17449$) мета-анализ A.Tran и соавт. показал, что длительное сохранение симптомов заболевания (MD 1,51 сут; 95% ДИ: 0,36-2,65) и продолжительная ИВЛ (uOR 1,94; 95% ДИ: 1,40-2,67) до инициации В-В ЭКМО являются факторами, ассоциированными с летальностью [249].

Согласно данным анализа международного реестра ELSO, включившего 9819 пациента из 421 ЭКМО-центра, проведение НИВЛ в режиме BiPAP до интубации трахеи сопровождалась более отсроченным переводом на ИВЛ (4,3 vs 3,3 сут, $p<0,001$) и более высокой летальностью (51,7% vs 44,9%, $p<0,001$) по сравнению с другими методами респираторной поддержки или её отсутствием; факт использования BiPAP оказался независимым фактором госпитальной летальности [141]. Статистически значимые ($p=0,04$) различия между выжившими и умершими в отношении длительности НИВЛ до инициации В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 были получены в исследовании с меньшим ($n=72$) объемом выборки [134]. В исследовании, охватывающем три волны пандемии, S.Beuls и соавт. высказали предположение, что увеличение частоты и продолжительности применения НИВЛ во время второй волны могло способствовать изменению характера легочного поражения при COVID-19, потенциально приводя к необходимости В-В ЭКМО ввиду более тяжелого поражения лёгких за счет их вторичного повреждения [105]. Несмотря на это, НИВЛ получила широкое использование в пандемию COVID-19, что до сих пор является темой для бурных споров в медицинском сообществе [2].

4.3. Показатели газов крови на момент инициации В-В ЭКМО

В настоящем исследовании у большинства исследуемых пациентов на момент инициации В-В ЭКМО отмечалась гиперкапния, часто сопровождавшаяся респираторным ацидозом, а также выраженное (<100 мм рт.ст.) снижение индекса PaO_2/FiO_2 , что служило показанием к инициации экстракорпоральной поддержки. Согласно результатам статистического анализа показателей газов артериальной крови на момент инициации В-В ЭКМО, более низкие значения PaO_2/FiO_2 были ассоциированы с ростом летальности. Параметр вошел в регрессионную модель со значением отсечения в 76,2 мм рт.ст. (риск смерти повышается в 2,72 раз), что соответствует верхнему значению, используемому в современных международных протоколах в качестве критерия для инициации В-В ЭКМО. Значения рН и $PaCO_2$ на момент инициации В-В ЭКМО не продемонстрировали статистически значимой связи с летальностью, что может быть обусловлено ограниченным объемом выборки, учитывая близкий к значимому диапазон значений p (0,05-0,1).

Согласно литературным данным, ацидоз, гиперкапния и повышение лактата крови до инициации В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 являлись факторами, ассоциированными с летальным исходом; в частности, значения рН артериальной крови с точкой отсечения 7,23 были ассоциированы с летальностью, в особенности, у пациентов старше 60 лет, что свидетельствует в пользу своевременной инициации экстракорпоральной поддержки газообмена до развития грубых метаболических нарушений [106, 194]. Выживаемость также была выше (HR 0,68 при каждом удвоении значения, 95% ДИ: 0,57-0,81 [100]) у пациентов с более высокими значениями PaO_2/FiO_2 на момент инициации В-В ЭКМО [249], однако в некоторых исследованиях (в частности, мета-анализе Woon Hean Chong и соавт.) статистически значимых различий в отношении данного показателя между группами выявлено не

было [116]. Умершие пациенты также имели более высокий уровень PaCO_2 ($69,7 \pm 16,7$ мм рт.ст. vs $57,9 \pm 14,8$ мм рт.ст., $p=0,043$ [243]) на момент инициации В-В ЭКМО [249].

4.4. Потребность в вазопрессорной поддержке и медиана уровня альбумина в течение периода проведения В-В ЭКМО

По данным настоящего исследования, потребность в инфузии норадреналина в период проведения В-В ЭКМО у умерших пациентов сохранялась на протяжении большего количества суток, чем у выживших. Основной причиной нестабильности гемодинамики, требующей проведения вазопрессорной поддержки, в исследуемой когорте являлся дистрибутивный шок. В то же время, статистически значимых различий между группами в дозе норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО установлено не было. Медианные значения альбумина в течение первых 28 суток В-В ЭКМО были выше в группе выживших, что подчеркивает важность поддержания нормального уровня альбумина при проведении В-В ЭКМО в связи с дополнительным риском гипоальбуминемии за счет потребления в экстракорпоральный контур.

Использование вазопрессоров у пациентов реанимационного профиля является компонентом интенсивной терапии нестабильности гемодинамики, которая отражает тяжесть органной дисфункции (в частности, при оценке по шкале SOFA), являясь относительным противопоказанием к инициации В-В ЭКМО в некоторых протоколах. В то же время, потребность в вазопрессорной поддержке может быть обусловлена действием седативных и анальгетических препаратов, а также респираторным ацидозом, что, напротив, является показанием к экстракорпоральной поддержке газообмена.

По данным систематического обзора Harnisch и соавт., различия в выживаемости в зависимости от факта использования вазопрессоров до инициации В-В ЭКМО выявлено не было: из 13 исследований только в 3 (посвященных пациентам

гематологического профиля) было выявлено статистически значимое влияние потребности в вазопрессорной поддержке на прогноз [147]. По данным другого мета-анализа клинических характеристик пациентов с COVID-19, которым проводилась В-В ЭКМО (n=706), выжившим пациентам реже требовалась вазопрессорная поддержка (76% vs 92%, OR 0,35; p=0,008) [116]. В исследовании N.Vigneshwar и соавт. (n=51), потребность в инотропной, но не вазопрессорной поддержке в течение 24 ч до инициации В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 была ассоциирована с повышенной летальностью (52,6% vs 15,6%; p=0,01), что являлось следствием нарастающей сердечной недостаточности [254]. В другом исследовании (n=304) у выживших пациентов отмечалась потребность в меньшей дозе норадреналина в течение первых суток с момента инициации В-В ЭКМО (0,12(0,09-0,14) мкг/кг/мин vs 0,18(0,13-0,25) мкг/кг/мин; p=0,041) [124], что, тем не менее, может быть обусловлено рядом причин.

Литературные данные о влиянии уровня альбумина на летальность ограничены единичными публикациями, результаты которых демонстрируют неблагоприятную прогностическую роль гипоальбуминемии при проведении В-А ЭКМО [155, 260].

4.5. Максимально необходимая производительность В-В ЭКМО и статический легочный комплаенс

В настоящем исследовании было выявлено, что у умерших пациентов отмечались более низкие значения статического легочного комплаенса после инициации В-В ЭКМО на фоне протективной ИВЛ, что может быть ассоциировано с объёмом легочного поражения. Умершим пациентам также требовалась более высокая производительность В-В ЭКМО для достижения целевых показателей газообмена. Параметр вошел в регрессионную модель, продемонстрировав значение отсечения в 4,15 л/мин и более (риск смерти повышается в 14,52 раз). Статистически значимых

различий в отношении продолжительности В-В ЭКМО между группами выявлено не было.

Легочный комплаенс, как правило, не фигурирует в качестве показателя в показаниях для инициации В-В ЭКМО, однако имеются работы, демонстрирующие прогностическую ценность динамики параметра в течение первых 10 суток после инициации В-В ЭКМО в определении 180-суточной летальности [251] и статистически значимые различия между выжившими и умершими пациентами с COVID-19 в виде меньшего значения Cstat на момент инициации В-В ЭКМО (23,5(19,0-29,0) vs 19,5(14,5-24,0); $p=0,002$) [122]. В другом исследовании ($n=40$) не было продемонстрировано статистически значимых различий между выжившими и умершими в отношении динамического легочного комплаенса на момент инициации В-В ЭКМО, однако было отмечено отсутствие положительной динамики показателя у впоследствии умерших пациентов [243]. Ретроспективный анализ M.Schmidt и соавт. ($n=492$) также не продемонстрировал различий в отношении статического легочного комплаенса на момент инициации В-В ЭКМО между умершими и выжившими пациентами с COVID-19 [229].

Данные исследования с небольшой ($n=27$) выборкой продемонстрировали одинаковую продолжительность В-В ЭКМО у выживших и умерших пациентов с COVID-19, которая составила 11 суток [162]. По результатам обзора A.Supady и соавт., продолжительность В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 была больше, чем у пациентов с дыхательной недостаточностью иной этиологии [242].

4.6. Трансфузии компонентов крови в период проведения В-В ЭКМО

В настоящем исследовании среди компонентов крови в аналогичный временной период проведения В-В ЭКМО в 28 суток только количество доз тромбоконцентрата продемонстрировало статистически значимое различие между группами: у выживших количество перелитых доз было больше, чем у умерших. Тем не менее, ни

один из параметров, отражающих количество трансфузий компонентов крови, не оказался предиктором летального исхода.

Статистика по количеству трансфузий компонентов крови и влияние данного показателя на исход продемонстрированы в крайне ограниченном количестве исследований. По данным E.Staley и соавт., увеличение объема трансфузий эритроцитарной взвеси и свежзамороженной плазмы у пациентов с ЭКМО ассоциировано с неблагоприятным клиническим исходом, что могло быть следствием их более тяжелого состояния [238].

4.7. Тромботические и геморрагические осложнения в период проведения В-В ЭКМО

В настоящем исследовании не установлено статистически значимой связи между летальностью и развитием тромботических осложнений, как связанных с экстракорпоральным контуром, так и с самим пациентом. Также не выявлено достоверных различий между выжившими и умершими пациентами по факту развития геморрагических осложнений. Кроме того, категория геморрагического осложнения не оказывала значимого влияния на выживаемость.

Осложнения, связанные с нарушениями системы гемостаза, являются одними из ведущих при проведении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 [153, 213]. По данным литературы, применение В-В ЭКМО у пациентов данной группы характеризуется высокой частотой геморрагических осложнений с более частым развитием внутричерепных кровоизлияний по сравнению с другими заболеваниями [168]. Тяжелые геморрагические осложнения могут быть обусловлены рядом причин: гипофибриногемия и тромбоцитопения вследствие потребления в экстракорпоральный контур, ДВС-синдром, приобретенный синдром Виллебранда и COVID-19-ассоциированный эндотелиит [168]. По данным крупного мета-анализа (n=6878) Y.Jin и соавт., частота внутричерепных кровоизлияний у пациентов с

COVID-19, которым проводилась В-В ЭКМО, была выше, чем у пациентов с иной этиологией ДН (RR=2,23; 95% ДИ: 1,32-3,75) [157]. Аналогичным образом результаты анализа реестра ECMOSARS, включившего 620 пациентов с COVID-19, свидетельствовали о связи развития геморрагических осложнений (главным образом, внутрочерепных) с летальностью (adj.OR=2,91 [1,94-4,4]), в то время как в отношении тромбозов подобной связи обнаружено не было (adj.OR=1,02 [0,68-1,53]) [179]. В ретроспективном исследовании Х. Yang и соавт. (n=73) частота «больших» кровотечений составила 42,5% [264]. Ряд исследований с ограниченным числом наблюдений также показал увеличение частоты геморрагических осложнений и необходимости в гемотрансфузии у умерших пациентов с COVID-19, которым проводилась ЭКМО [91]. По данным обзора литературы, геморрагические и тромботические осложнения, представленные внутрочерепными кровоизлияниями и ТЭЛА (в особенности в сочетании с ПЖН) являлись независимыми факторами, ассоциированными с госпитальной летальностью [265].

Согласно данным проспективного исследования Журавель С.В. и соавт. (n=100), в течение первых 7 суток после инициации В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 отмечалось увеличение АЧТВ и протромбинового времени со снижением числа тромбоцитов, а также снижение вероятности развития тромботических осложнений в среднем на 0,3% при увеличении активности антитромбина-3 на 1%, что объясняется снижением гепаринорезистентности, возникающей при его дефиците [21, 22]. В исследовании Doyle и соавт. среди особенностей применения В-В ЭКМО при COVID-19 и гриппе А/Н1N1 у пациентов с COVID-19 отмечалась более высокая частота дефектов контрастирования легочных артерий на момент инициации ЭКМО и катетер-ассоциированного тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также повышенный уровень фибриногена [123]. Аналогичные данные были получены в мультицентровом исследовании Lebreton и соавт., где была отмечена более высокая частота развития ТЭЛА [168], а в отношении осложнений со стороны

экстракорпорального контура – более высокая частота тромбоза импеллера [103]. Механические осложнения (тромбоз импеллера, тромбоз оксигенатора, тромбозэмболические события с развитием механического гемолиза) встречались в 28% случаев, в то время как у пациентов других нозологий смена оксигенатора требовалась в 6,6% случаев [62, 125].

4.8. Оценка по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО

В настоящем исследовании не было продемонстрировано статистически значимого различия в оценке по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО между группами, что ставит под сомнение объективность и прогностическую ценность данной шкалы при оценке тяжести у пациентов данной когорты. Учитывая гетерогенность популяции пациентов и динамически меняющиеся подходы к лечению, возникающие по мере появления новых клинических данных, актуальной задачей является разработка вспомогательных инструментов для прогнозирования и определения лечебной тактики [71].

В изолированном применении ни одна существующая шкала не демонстрирует достаточной точности для прогнозирования летальных исходов при ОРДС и В-В ЭКМО и не должна служить единственным критерием начала экстракорпоральной поддержки газообмена [132, 240].

Для оценки прогноза летальности у пациентов с ОРДС и В-В ЭКМО была разработана шкала PRESERVE [224]: значения в ≥ 7 баллов ассоциировались с максимальным риском летального исхода, в то время как оценка в ≥ 5 баллов соответствовала вероятности летального исхода более 50% [224]. Несмотря на то, что в ряде исследований оценка ≥ 5 баллов была ассоциирована с повышенной летальностью [158, 161, 169], показатель ROC AUC около 0,6 не позволяет изолированно использовать шкалу для принятия решения об инициации ЭКМО.

Создателями шкалы PRESERVE впоследствии была разработана шкала RESP, основанная на ретроспективных данных реестра ELSO [225]. RESP включает 5 категорий, среди которых категория IV (от -2 до -5 баллов) соответствует ожидаемой летальности в 67%. В силу тех же причин, что и шкала PRESERVE (несмотря на более высокий показатель ROC AUC 0,7-0,75), использование шкалы RESP в качестве инструмента для принятия решения об инициации ЭКМО не представляется обоснованным [158, 161, 169]. Тем не менее, имеются работы, демонстрирующие значимую разницу в балльной оценке по шкале у выживших и умерших, а также предлагающие использование модифицированной версии шкалы, в которую, в частности, входит временной интервал от возникновения симптомов заболевания до инициации В-В ЭКМО, в качестве более чувствительного инструмента [105, 267].

Наиболее современной шкалой, разработанной для прогнозирования потребности в В-В ЭКМО, является PRESET [152]. Полученное в ходе оценки значение соответствует определенной категории, прогнозирующей летальность. Относительно высокая прогностическая ценность шкалы была продемонстрирована в нескольких исследованиях у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС и В-В ЭКМО, где оценка ≥ 7 баллов была ассоциирована с низкой выживаемостью [148, 243]. Тем не менее, показатель ROC AUC в 0,608 также ограничивает возможность использования шкалы в принятии решения об инициации В-В ЭКМО и допускает ее использование лишь в качестве вспомогательного инструмента в рамках комплексной оценки [188].

В некоторых клинических протоколах в качестве противопоказаний к В-В ЭКМО фигурирует значение по шкале SOFA [255] более 12 баллов, подразумевающее экспоненциальный рост летальности [147]. Несмотря на то, что шкала разработана для оценки органной дисфункции, ряд исследований продемонстрировал её относительную прогностическую точность [130, 144, 185, 209]. Тем не менее, исследования по оценке использования шкалы SOFA у пациентов с В-В ЭКМО и COVID-19 на данный момент ограничены единичными работами,

демонстрирующими низкую выживаемость при оценке выше 10 баллов, и, по-видимому, требуют учета дополнительных клинических факторов [148]. Так, в ретроспективном исследовании (n=403) группе умерших пациентов с COVID-19 соответствовало большее медианное значение баллов по шкале SOFA (3 балла, $p<0,001$) и большее медианное число дней в ОРИТ ($p=0,012$) [20].

4.9. Острое почечное повреждение в период проведения В-В ЭКМО

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что развитие ОПП, требующее инициации ЗПТ в период проведения В-В ЭКМО, ассоциировано с летальностью. Почечная дисфункция может сопровождаться жизнеугрожающим электролитными нарушениями, способствовать прогрессированию вторичного легочного повреждения на фоне уремии, приводить к коагулопатии, а также препятствовать адекватному контролю волеми и гидробаланса.

По данным мета-анализа (n=706) пациентов с COVID-19, получавших В-В ЭКМО, потребность в ЗПТ в группе выживших была значимо ниже по сравнению с умершими (21% vs 39%; OR 0,41; 95% ДИ: 0,21-0,78; $p=0,007$) [116]. В другом проспективном исследовании (n=701) пациентов с COVID-19 факт ОПП также являлся предиктором госпитальной летальности [113]. Данные ретроспективного исследования (n=127) пациентов с В-В ЭКМО и потребностью в ЗПТ продемонстрировали более высокую 30-дневную и 90-дневную летальность в группе пациентов с COVID-19 по сравнению с группой пациентов с другим основным заболеванием (HR 5,19; 95% ДИ: 2,51-10,7; $p<0,001$ и HR 6,23; 95% ДИ: 2,60-14,9; $p<0,001$, соответственно) [197]. В исследовании J.Herrmann и соавт. (n=673) потребность в ЗПТ у пациентов с COVID-19 и ЭКМО составила 58%, причем необходимость в ней была статистически значимо выше в группе умерших ($p<0,0001$) [151].

4.10. Септический шок в период проведения В-В ЭКМО

В настоящем исследовании было установлено, что развитие септического шока в период проведения В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 статистически значимо ассоциировано с летальностью. Согласно результатам регрессионного анализа, развитие септического шока в исследованном периоде сопровождалось увеличением риска смерти в 7,65 раза. Применение методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока (ЗПТ по внепочечным показаниям, селективная сорбция цитокинов, ЛПС-сорбция и др.) также оказалось достоверно ассоциированным с летальным исходом. Количество эпизодов септического шока у умерших пациентов было статистически значимо выше по сравнению с выжившими.

Нозокомиальная инфекция увеличивает длительность пребывания в ОРИТ и летальность пациентов независимо от профиля, что может быть справедливо экстраполировано и на когорту пациентов с COVID-19 [78, 133, 178]. В ретроспективном исследовании (n=383) было показано, что фактором риска присоединения нозокомиальной инфекции у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения является наличие коморбидных заболеваний, а также применение ингибиторов IL-6 и глюкокортикостероидов – препаратами, наиболее часто используемыми в рамках патогенетической терапии заболевания [7, 28]. Тем не менее, в исследовании Русляковой И.А. и соавт. представлены данные о снижении частоты бактериального сепсиса у пациентов, которым проводилась генно-инженерная биологическая терапия (23,2% vs 12,7%) [61]. Результаты ретроспективного исследования (n=1522) Глыбочко П.В. и соавт. аналогичным образом показали значительное увеличение летальности (86,6%) у пациентов с септическим шоком, полиорганной недостаточностью и потребностью в вазопрессорной поддержке [15]. По данным одноцентрового (n=125) исследования Андреева С.С. и соавт., у пациентов с COVID-19 отмечалось увеличение частоты

выявления положительной гемокультуры в зависимости от продолжительности ЭКМО (от 18,4% в первые 48 ч с момента инициации ЭКМО до 68,4% после 14 суток проведения экстракорпоральной поддержки) и изменение представительства патогенов (грамположительные возбудители, преимущественно, коагулазонегативные стафилококки, на ранних сроках ЭКМО и характерные для пациентов реанимационного профиля *Kl.pneumoniae*, *Ac.baumannii* XDR/PDR, *E.faecium* и оппортунистические возбудители после 7 суток проведения ЭКМО); трудности в назначении антибактериальной терапии представлял микробиологический пейзаж отделения с фенотипами панрезистентности, инфицирование которыми внесло существенный вклад в увеличенную летальность [5]. Согласно анализу реестра ELSO, *S.aureus* являлся одним из наиболее часто выделяемых патогенов при бактериальных пневмониях и инфекциях кровотока [100, 262]. Исследование, проведенное на базе одного из ЭКМО-центров Великобритании, продемонстрировало, что *Klebsiella* spp являлись наиболее частыми возбудителями, выделенными из респираторного тракта [268]. Превалирование аналогичных микроорганизмов в кровотоке у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения без применения ЭКМО продемонстрировал ретроспективный анализ Бычинина И.В. и соавт.: *Ac.baumannii* и *Kl.pneumoniae* были идентифицированы в 34% и 25% случаев, соответственно [8]. Бактериальная пневмония являлась одним из наиболее частых осложнений после инициации В-В ЭКМО во многих исследованиях [122, 231], а выделение бактериальной культуры из асцитической или плевральной жидкости было ассоциировано с увеличением летальности [254]. Тем не менее, в своем мета-анализе А.Тран и соавт. (n=17449) с умеренной степенью достоверности показали, что бактериальная коинфекция, вероятно, не ассоциирована с летальностью [249].

Согласно ранним работам, исследовавшим предикторы летального исхода при COVID-19, у умерших пациентов регистрировались более высокие значения IL-6

(11,4(8,5) нг/мл vs 6,6(3,61) нг/мл, $p < 0,001$) [218]. В другом ретроспективном исследовании ($n=104$) у пациентов с COVID-19 также отмечалось значительное повышение уровня IL-6 (среднее 158,3 пг/мл), значение которого у пациентов с тяжёлым течением заболевания составляло более 311,7 пг/мл [58]. По данным исследования Zayat и соавт. ($n=17$), уровень IL-6 у умерших пациентов с COVID-19, которым проводилась ЭКМО, был существенно выше, чем у выживших (422 пг/мл vs 112 пг/мл, $p=0,013$), однако следует учитывать потенциальное повышение маркера не только вследствие заболевания, но и в результате иммунной реакции на биоматериал экстракорпорального контура [184, 267].

В данном контексте использование экстракорпоральной детоксикации рассматривается как патогенетически обоснованный метод воздействия на один из ключевых механизмов прогрессирования критического состояния [239]. Наиболее значимым предиктором неблагоприятного исхода у реанимационных пациентов с COVID-19 в исследовании Ратникова В.А. и соавт. ($n=62$) оказалось позднее (после 10 сут от начала заболевания, $p < 0,001$) применение гемосорбции [59]. Ретроспективный анализ Якубцевича Р.Э. и соавт. ($n=49$) показал, что применение гемосорбции ассоциировалось со снижением прокальцитонина, С-реактивного белка и D-димера и с увеличением SpO_2/FiO_2 [84]; дополнительно, в когорте из 124 пациентов использование адсорбера Cytosorb было связано с более низкой летальностью (37,63% vs 74,2%, $p=0,017$) [63]. Однако, в литературе имеются и противоположные данные. В исследовании Nayanga и соавт. не было выявлено статистически значимых различий в выживаемости между группами пациентов с COVID-19, которым проводилась В-В ЭКМО, в зависимости от применения селективной сорбции цитокинов с использованием адсорбера Cytosorb (HR 0,40; 95% ДИ: 0,06-2,53, $p=0,33$). Более того, применение плазмафереза в этом же исследовании было ассоциировано с повышением летальности [148]. Согласно результатам исследования CYCOV ($n=34$), к 72 часу от инициации В-В ЭКМО статистически

значимых различий по уровням IL-6 между группами с и без цитокиновой сорбции обнаружено не было, при этом выживаемость в группе гемосорбции была ниже (18% vs 76%, $p=0,0016$) [241].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате настоящего исследования выявлен ряд факторов, ассоциированных с летальностью при проведении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19. Пандемия COVID-19 в очередной раз подчеркнула важную роль В-В ЭКМО в лечении критической дыхательной недостаточности и стимулировала её активное применение в качестве метода поддержания газообмена у пациентов, ресурсы ИВЛ у которых оказались исчерпанными. Массив накопленных данных позволил провести параллели с опытом использования В-В ЭКМО при других этиологиях дыхательной недостаточности, что дало возможность экстраполировать полученные результаты на более широкую популяцию пациентов, которым потребовалось применение методики, дополнить и оптимизировать ранее имеющиеся алгоритмы интенсивной терапии, главным образом, направленные на своевременное использование метода у наиболее перспективных пациентов.

Следует отметить, что настоящее исследование является первым в Российской Федерации, посвящённым оценке факторов летальности при проведении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19, а также одним из крупнейших по объёму выборки данной когорты. Данные исследования вносят значительный вклад в развитие отечественной клинической практики и формирование научной базы по применению В-В ЭКМО при тяжелой дыхательной недостаточности, в том числе, обусловленной COVID-19.

Анализ факторов, ассоциированных с летальностью, в очередной раз подчеркнул важность оптимальных временных рамок перевода на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО. Продление периода непротективного дыхания с применением неинвазивных методов респираторной поддержки у пациентов с респираторным дистрессом напрямую связано с вторичным легочным повреждением. В настоящем исследовании время от начала заболевания до перевода на ИВЛ $\geq 12,5$ суток сопровождалось повышением

риска смерти в 8,99 раза и имело тесную корреляционную взаимосвязь с периодом до инициации В-В ЭКМО.

Изучение зависимости между летальностью и газовым составом крови на момент инициации В-В ЭКМО выявило, что значение PaO_2/FiO_2 на момент инициации В-В ЭКМО $\leq 76,2$ мм рт.ст. сопровождалось повышением риска смерти в 2,72 раз, что подчёркивает необходимость более раннего принятия решения о начале экстракорпоральной поддержки. Различия в значениях $PaCO_2$ приближались к статистической значимости, в связи с чем можно предполагать включение показателя в многофакторную модель при увеличении объёма выборки.

В исследовании была предпринята попытка выразить степень нарушений газообмена через параметр производительности В-В ЭКМО, необходимой для достижения целевых показателей газообмена. Выявлено, что у пациентов с $Q_{ECMO} \geq 4,15$ л/мин риск смерти возрастал в 14,52 раза.

Развитие септического шока в период проведения В-В ЭКМО оказывало значимое негативное влияние на прогноз, увеличивая риск летального исхода в 7,65 раза. Важно обозначить, что летальность пациентов в данном исследовании была преимущественно обусловлена сепсисом, что в очередной раз акцентирует внимание на проблему растущей полирезистентности возбудителей к имеющимся антибактериальным препаратам в реанимационной практике.

Был выявлен ряд статистически значимых различий между умершими и выжившими пациентами как до, так и после инициации В-В ЭКМО. На момент начала В-В ЭКМО летальность ассоциировалась с гиперкапнией, старшим возрастом и низким статическим легочным комплаенсом после начала протективной ИВЛ. В период проведения В-В ЭКМО была выявлена взаимосвязь между летальностью и медианным уровнем альбумина, продолжительностью потребности в вазопрессорной поддержке норадреналином и развитием острой почечной недостаточности, требовавшей заместительной почечной терапии. Стоит отметить, что оценка по

шкале SOFA, фигурирующая в ряде рекомендаций в качестве критерия принятия решения к инициации В-В ЭКМО, не продемонстрировала статистически значимых различий между группами. Развитие геморрагических или тромботических осложнений также статистически значимо не влияли на исход.

На основе многофакторного регрессионного анализа была разработана прогностическая модель (номограмма) летального исхода у пациентов с COVID-19, которым была иницирована В-В ЭКМО. Вошедшие в модель параметры подчеркивают важность оперативной инициации В-В ЭКМО у наиболее перспективной когорты пациентов и профилактики инфекционных осложнений, основную долю которых у пациентов данной группы составляют пульмоногенные. Разработанная номограмма имеет практическое значение при выявлении групп высокого риска летального исхода, обладает хорошими прогностическими характеристиками и может быть использована в качестве вспомогательного инструмента для оценки показаний и противопоказаний к инициации В-В ЭКМО, а также для определения прогноза у пациентов, которым уже проводится экстракорпоральная поддержка. Очевидным представляется потенциальное включение в модель дополнительных параметров при большем объеме выборки, что может способствовать более комплексной прогностической оценке.

Полученные результаты позволяют оптимизировать стратегии ведения пациентов с крайне тяжелой степенью дыхательной недостаточности и подчеркивают растущую актуальность В-В ЭКМО как ключевого метода поддержания газообмена в реанимационной практике.

ВЫВОДЫ

1. Значение $PaO_2/FiO_2 \leq 76,2$ мм рт.ст. на момент инициации В-В ЭКМО является независимым предиктором госпитальной летальности у пациентов с COVID-19 и сопровождается повышением риска смерти в 2,72 раза. Старший возраст и более высокие значения $PaCO_2$ на момент инициации В-В ЭКМО ассоциированы с госпитальной летальностью у пациентов с COVID-19.
2. Среди клинических факторов в период проведения В-В ЭКМО независимыми предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19 являются необходимость в максимальной производительности В-В ЭКМО $\geq 4,15$ л/мин (увеличение риска смерти в 14,52 раза) и развитие септического шока (увеличение риска смерти в 7,65 раза). Более низкие значения статического легочного COMPLAENSA на фоне протективной ИВЛ и развитие ОПП, требующей проведения ЗПТ, являются факторами, ассоциированными с госпитальной летальностью. В период первых 28 суток проведения В-В ЭКМО длительная потребность в вазопрессорной поддержке норадреналином, более низкие медианные значения альбумина, а также большее количество эпизодов септического шока ассоциированы с госпитальной летальностью у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО.
3. Время от начала заболевания до перевода на ИВЛ $\geq 12,5$ суток у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО, является независимым предиктором летальности и увеличивает риск смерти в 8,99 раза.
4. Разработана номограмма прогнозирования летального исхода при применении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19, которая может быть использована в качестве вспомогательного инструмента для дополнительного определения показаний и противопоказаний к инициации В-В ЭКМО, а также для оценки прогноза у пациентов, которым уже была инициирована В-В ЭКМО. Чувствительность и

специфичность прогноза составили 87,5% и 93,46%, соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 66,7%, отрицательного результата – 98,4%; прогностическая точность – 92,68%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения кандидатов на инициацию В-В ЭКМО рекомендуется соблюдение общепринятых возрастных ограничений (до 65 лет), при этом антропометрическим показателям, таким как индекс массы тела, следует придавать меньшее значение, если они не создают значительных трудностей для сосудистого доступа и не препятствуют достижению адекватной производительности экстракорпорального кровообращения.
2. Для оценки риска летального исхода у пациентов с COVID-19 на момент инициации В-В ЭКМО рекомендуется учитывать значение $PaO_2/FiO_2 \leq 76,2$ мм рт.ст. (увеличение риска смерти в 2,72 раза), а также время от начала заболевания до перевода на ИВЛ $\geq 12,5$ суток (увеличение риска смерти в 8,99 раза). Рекомендуется оперативно оценивать показания для инициации В-В ЭКМО у пациентов, находящихся на ИВЛ, с учетом длительности расстройств газообмена и факта непротективной респираторной поддержки, что соответствует актуальным рекомендациям ELSO. Временные параметры принятия решений имеют одно из ключевых значений в прогнозировании, отражая необходимость своевременного прекращения непротективной вентиляции и предотвращения вторичного легочного повреждения.
3. Оценка по шкале SOFA в качестве самостоятельного критерия для принятия решения об инициации В-В ЭКМО представляется недостаточно объективной и не рекомендуется к использованию изолированно от других показаний и противопоказаний.
4. Во время проведения В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 следует обеспечивать поддержание нормального уровня альбумина, в том числе, с целью оптимизации волемического статуса и проведения дегидратации.

5. Рекомендуется регулярный лабораторный мониторинг функции почек с профилактикой острой почечной недостаточности в связи с увеличением летальности при развитии почечной дисфункции, требующей ЗПТ.
6. Разработанная в исследовании прогностическая номограмма может применяться как дополнительный инструмент оценки риска смерти у пациентов с COVID-19, которым проводится В-В ЭКМО.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
- ВПВ – верхняя полая вена
- ДАП – диффузное альвеолярное повреждение
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДН – дыхательная недостаточность
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- КТ – компьютерная томография
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛЖН – левожелудочковая недостаточность
- ЛПС – липополисахарид
- ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
- МОД – минутный объем дыхания
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция лёгких
- НПВ – нижняя полая вена
- ОПП – острое почечное повреждение
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПЖ – правый желудочек
- ПЖН – правожелудочковая недостаточность
- ПП – правое предсердие
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- СЗП – свежезамороженная плазма

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ТЭГ – тромбоэластография

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЭВФ – эритроцитарная взвесь фильтрованная

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

В-А ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

В-В ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВВ-В ЭКМО – вено-вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

В-ВА ЭКМО – вено-вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

AUC (area under the ROC curve) - площадь под ROC-кривой

CO₂ – углекислый газ

DO₂ – доставка кислорода

FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси

FsO₂ – фракция кислорода в кислородно-воздушной смеси, подаваемой в оксигенатор

HR (Hazard Ratio) – отношение рисков

iNO – ингаляционный оксид азота

OR (Odds Ratio) – отношение шансов

PaO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PEEP (positive end-expiratory pressure) – положительное давление конца выдоха
(ПДКВ)

P_{peak} – пиковое давление вдоха

P_{plat} (plateau pressure) – давление плато

RR (Relative Risk) – относительный риск

SaO₂ – артериальная сатурация, насыщение артериальной крови кислородом

SGF (sweep gas flow) - поток газовой смеси, подаваемой в оксигенатор

SO_{2preox} – сатурация крови на входе в оксигенатор

SO_{2postox} - сатурация крови на выходе из оксигенатора

ScvO₂ – сатурация центральной венозной крови

VILI (ventilator-induced lung injury) – вентилятор-ассоциированное поражение лёгких

VO₂ – потребление кислорода

Vt (tidal volume) – дыхательный объем

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Р.Ю. Показатели систем гемостаза и фибринолиза у больных с крайне тяжелым течением COVID-19 / Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Шорохова В.А. [и др.] – DOI:10.33029/2305-3496-2024-13-4-19-28 // Вестник ЦНИИТ. – 2022. – Т.13, №4. – С.37–42.
2. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Авдеев С.Н. – DOI: 10.18093/0869-0189-20 // Пульмонология. – 2020. – Т.30, №5. С.679–687.
3. Аврамов А.А. Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ перепрофилированных стационаров разного типа / Аврамов А.А., Иванов Е.В., Мелехов А.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-20-27 // Общая реаниматология. – 2023. – Т.19, №3. С.20–27.
4. Агафонова Т.Ю. Постковидный синдром у женщин разного возраста с лабораторно доказанным и неподтвержденным COVID-19 / Агафонова Т.Ю., Еловицова Н.Н., Фадеева А.Н. [и др.] – DOI: 10.33667/2078-5631-2023-23-24-29 // Медицинский алфавит. – 2023. – №23. – С.24–29.
5. Андреев С.С. Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО / Андреев С.С., Кецкало М.В., Нарусова П.О. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2265 // Общая реаниматология. – 2023. – Т.19, №2. – С.4–13.
6. Бабкина А.С. Морфологические изменения головного мозга при COVID-19 / Бабкина А.С., Голубев А.М., Острова И.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-1-0 // Общая реаниматология. – 2021. – Т.17, №3. – С.4–15.
7. Белобородова Н.В. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы / Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н. [и др.] – DOI:

10.15360/1813-9779-2020-4-0-1 // Общая реаниматология. – 2020. – Т.16, №6. – С.65–90.

8. Бычинин М.В. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10 // Общая реаниматология. –2022. – Т.18, №1. – С. 4–10.

9. Вёрткин А.Л. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / Вёрткин А.Л., Аскарлов А.Р., Зайратьянц О.В. [и др.] – DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001 // Лечащий Врач. – 2022. – Т.7-8, №25. – С.10–13.

10. Власенко А.И. Взаимосвязь между вирусом SARS-COV-2 и аутоиммунными неврологическими заболеваниями / Власенко А.И., Портник О.А., Бисага Г.Н. [и др.] – DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-65-72 // Журнал инфектологии. –2022. – Т.14, №2. – С. 65–72.

11. Военнов О.В. Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19 / Военнов О.В., Турентинов А.В., Мокров К.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-16-26 // Общая реаниматология. – 2021. – Т.17, №2. – С.16–26.

12. Всемирная организация здравоохранения. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int>.

13. Гавриленко Д.И. Ультразвуковое исследование легких у пациентов с пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19 / Гавриленко Д.И., Доманцевич В.А., Филюстин А.Е. [и др.] – DOI: 10.22263/2312-4156.2021.1.81 // Вестник ВГМУ. – 2021. – Т.20, №1. – С.81–90.

14. Гайнитдинова В.В. Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности /

Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А. [и др.] – DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161 // Пульмонология. – 2022. – Т.32, №2. – С.151–161.

15. Глыбочко П.В. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии / Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. [и др.] – DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36 // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т.29, №3. – С.25–36.

16. Голден Л.Б. Антибиотик-ассоциированный синдром при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / Голден Л.Б., Плоскирева А.А. – DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.011 // Лечащий Врач. – 2022. – Т.25, №12. – С.67–73.

17. Грицан А.И. Случай успешного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у родильницы с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Грицан А.И., Гайгольник Д.В., Беляев К.Ю. [и др.] – DOI: 10.17116/anaesthesiology202301181 // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – №1. – С.81–87.

18. Давыдова Л.А. Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение) / Давыдова Л.А., Остапченко Д.А., Царенко С.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-18-23 // Общая реаниматология. – 2022. – Т.17, №5. – С.18–23.

19. Долгушина Н.В. Роль и место интегральных методов в диагностике нарушений системы гемостаза у больных COVID-19 / Долгушина Н.В., Шпилюк М.А., Иванец Т.Ю. [и др.] – DOI: 10.17116/labs2022110417 // Лабораторная служба. – 2022. – Т.11, №4. – С.7–15.

20. Ермохина Л.В. Эффективность некоторых методов лечения COVID-19 в ОРИТ: одноцентровое ретроспективное когортное исследование / Ермохина Л.В., Митяшов А.С., Переходов С.Н. [и др.] – DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-69-79 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – №3. – С.69–79.

21. Журавель С.В. Применение Антитромбина-III при новой коронавирусной инфекции (Covid-19) в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (клиническое наблюдение) / Журавель С.В., Владимиров В.В., Гаврилов П.В. [и др.] – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-642-648 // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т.10, №4. – С.642–648.

22. Журавель С.В. Особенности изменений показателей системы гемостаза при экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Журавель С.В., Иванов И.В., Талызин А.М. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-15-21 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т.19, №4. – С.15–21.

23. Журавлёва Н.В. Влияние COVID-19 на повреждение миокарда: клинический случай / Журавлёва Н.В., Бабокин В.Е., Барсукова Е.В. [и др.] – DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-31-39 // Acta medica Eurasica. – 2022. – №2. – С.31–39.

24. Заболотских И.Б. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. [и др.] – DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – №1. – С.9–143.

25. Ибадов Р.А. Механика дыхания и газообмен при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19 / Ибадов Р.А., Сабиров Д.М., Ибрагимов С.Х. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-24-31 // Общая реаниматология. – 2022. – Т.18, №5. – С.24–31.

26. Ишмурзин Г.П. Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистой системы: клиническая характеристика и патогенетическое обоснование / Ишмурзин Г.П., Серебрякова О.А., Сюзёв К.Н. [и др.] – DOI:

10.20969/VSKM.2022.15(1).34-42 // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, №1. – С.34–42.

27. Кабаева Е.Н. Особенности механизма развития и течения острого инсульта у пациентов с COVID-19 / Кабаева Е.Н., Ершов А.В., Литвицкий П.Ф. [и др.] – DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.10-17 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т.66, №2. – С.10–17.

28. Калмансон Л.М. Влияние нозокомиальной инфекции на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения / Калмансон Л.М., Шлык И.В., Полушин Ю.С. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-15-21 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.17, №6. – С.15–21.

29. Ключева Е.Г. Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста / Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Олимова Ф.З. – DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-34-40 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т.15, №2. – С.34–40.

30. Козлов И.А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 / Козлов И.А., Тюрин И.Н. – DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17, №4. – С.14–22.

31. Конторщиков А.С. Патологическая анатомия COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонии у пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации / Конторщиков А.С., Самсонова М.В., Черняев А.Л. [и др.] – DOI: 10.24412/2409-6636-2023-13037 // Практическая пульмонология. – 2023. – №3. – С.31–36.

32. Корабельников Д.И. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19 / Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О., Хорошилов

С.Е. – DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-4-11 // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т.19, №3. – С.4–11.

33. Критевич О.С. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме у пациентов с COVID-19 / Критевич О.С., Ершов Е.Н. // *Universum: медицина и фармакология*. – 2024. – №(3). – С.29–31.

34. Кузовлев А.Н. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии / Кузовлев А.Н., Ермохина Л.В., Мельникова Н.С. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т.19, №1. – С.6–17.

35. Курцер М.А. Опыт применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации у беременной с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным вирусом SARS-CoV-2 / Курцер М.А., Спиридонова Е.И., Царенко С.В. [и др.] – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-460-468 // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2021. – Т.10, №3. – С.460–468.

36. Лаврентьева А. Тромбоэмболические осложнения при заболевании COVID-19, коротко об изменениях в рекомендациях / Лаврентьева А., Тсотсолис С. – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-37-46 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т.18, №1. – С.37–46.

37. Лапко И.В. Психоневрологические проявления, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2 / Лапко И.В., Жеглова А.В. – DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-6-49-53 // *Доктор.Ру*. – 2023. – Т.22, №6. – С.49–53.

38. Лахин Р.Е. Специфичность и чувствительность ультразвукового исследования легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 / Лахин Р.Е., Жирнова Е.А., Щеголев А.В. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-7-14 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т.19, №3. – С.7–14.

39. Лейдерман И.Н. Длительная нутритивная поддержка и интестинальная оксигенотерапия у пациента с COVID-19-ассоциированной дыхательной недостаточностью на ЭКМО / Лейдерман И.Н., Маричев А.О., Каншаов Н.З. [и др.] – DOI: 10.17116/anaesthesiology202203177 // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – №3. – С.77–83.

40. Лестева Н.А. Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение) / Лестева Н.А., Рыбаков Г.Ю., Данилов И.Н. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-23-30 // Общая реаниматология. – 2022. – Т.18, №1. – С.23–30.

41. Магомедалиев М.О. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19 / Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. – DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2243 // Общая реаниматология. – 2023. – Т.19, №2. – С.14–22.

42. Маркова Т.Н. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией / Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В. [и др.] – DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т.11, №1. – С.8–16.

43. Марцинкевич Д.Н. Ультразвуковое исследование легких в отделении интенсивной терапии у пациентов с пневмонией COVID-19 / Марцинкевич Д.Н., Прилуцкий П.С., Дзядзько А.М. – DOI: 10.34883/PI.2022.11.2.008 // Хирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т.11, №2. – С.243–251.

44. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). [Электронный ресурс]: утв. Минздравом РФ. – Москва: 2023. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf.

45. Митьковская Н. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность / Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д. [и др.] – DOI: 10.29235/1818-9857-2020-7-50-60 // Наука и инновации. – 2020. №7. С.50–60.
46. Мокрышева Н.Г. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование / Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К. [и др.] – DOI: 10.14341/DM12954 // Сахарный диабет. – 2022. – Т.25, №5. – С. 404–417.
47. Мороз В.В. Коронавирус SARS-CoV-2: гипотезы влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования / Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К. – DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-1 // Общая реаниматология. – 2020. – Т.16, №3. – С.4–13.
48. Морозов С.П. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки / Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. [и др.] – DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14 // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т.98, №6. – С.7–14.
49. Морозов С.П. Прогнозирование исходов при лабораторно верифицированном COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки: ретроспективный анализ 38 051 пациента / Морозов С.П., Чернина В.Ю., Блохин И.А. [и др.] – DOI: 10.17816/DD46791 // Digital Diagnostics. – 2020. – Т.1, №1. – С.27–36.
50. Ни О.Г. Эффективность и безопасность применения оральных антикоагулянтов при лечении COVID-19 / Ни О.Г., Троцанский Д.В., Проценко Д.Н. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-42-49 // Общая реаниматология. – 2021. – Т.17, №3. – С.42–49.
51. Одилов А.А. Изменения органов, выявленные при посмертном исследовании пациентов с COVID-19 / Одилов А.А., Цимбалист Н.С., Волков А.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-42-49 // Общая реаниматология. – 2021. – Т.17, №3. – С.42–49.

др.] – DOI: 10.17116/patol20208206163 // Архив патологии. – 2020. – Т.82, №6. – С.63–69.

52. Осяев Н.Ю. Факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации / Осяев Н.Ю., Иванникова Н.В., Вавин Г.В. [и др.] – DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44 // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т.6, №4. – С.22–44.

53. Паршин В.В. Корреляции КТ-признаков вирусной пневмонии COVID-19 с фазами диффузного альвеолярного повреждения / Паршин В.В., Лежнев Д.А., Бережная Э.Э. [и др.] // Медицинский вестник ГКБГ им.Н.Н.Бурденко. 2022. – Т.3, №3. – С.38–44.

54. Петрушин М.А. Успешное применение комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения при лечении новой коронавирусной инфекции, осложненной развитием полиорганной дисфункции у беременной / Петрушин М.А., Терещенко Е.В., Мельниченко П.И. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-37-47 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18, №4. – С.37–47.

55. Подзолков В.И. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И. [и др.] – DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-10 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – Т.19, №1. – С.4–10.

56. Полушин Ю.С. Острая дисфункция почек у больных новой коронавирусной инфекцией / Полушин Ю.С., Акмалова Р.В., Бовкун И.В. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-7-14 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18, №3. – С.7–14.

57. Полушин Ю.С. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19 / Полушин Ю.С., Гаврилова Е.Г., Шлык И.В. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-

5658-2021-18-1-17-26 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18, №1. – С.17–26.

58. Путков С.Б. Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19 / Путков С.Б., Давыдова Н.В., Казаков С.П. – DOI: 10.33667/2078-5631-2023-23-11-17 // Медицинский алфавит. – 2023. – №23. – С.11–17.

59. Ратников В.А. Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19 / Ратников В.А., Щеглов А.Н., Абрамовский С.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2224 // Общая реаниматология. – 2023. – Т.19, №1. – С.20–26.

60. Родионов В.Э. Особенности клеточного состава воспалительного инфильтрата в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких при COVID-19 / Родионов В.Э., Авдалян А.М., Коновалов Д.М. [и др.] – DOI: 10.17116/patol2022840315 // Архив патологии. – 2022. – Т.84, №3. – С.5–13.

61. Русякова И.А. Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией / Русякова И.А., Шамсутдинова Э.З., Гайковая Л.Б. – DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-29-40 // Общая реаниматология. – 2024. – Т.20, №2. – С.29–39.

62. Рыбалко А.С. Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19 (клиническое наблюдение) / Рыбалко А.С., Галкина С.Н., Сарыглар А.С. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-30-36 // Общая реаниматология. – 2022. – Т.18, №6. – С.30–36.

63. Рыбалко А.С. Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19 / Рыбалко А.С., Галкина С.Н., Сарыглар А.С. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2024-4-30-38 // Общая реаниматология. – 2024. – Т.20, №4. – С.30–38.

64. Рыбалко Н.В. Применение эхокардиографии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Абучина В.М. [и др.] – DOI: 10.33667/2078-5631-2022-11-41-46 // Медицинский алфавит. – 2022. – №11. – С.41–46.

65. Савков Г.Е. Влияние фенотипов COVID-19-ассоциированной дисавтономии на эффективность вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации / Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В. [и др.] – DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-614-624 // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2023. – Т.12, №4. – С.614–624.

66. Савков Г.Е. Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации / Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В. [и др.] – DOI: 10.17816/ACEN.1017 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – Т.18, №2. – С.13–23.

67. Садвакасова Г.П. Характеристика признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии, выявляемых с помощью компьютерной томографии / Садвакасова Г.П., Джусипов А.К. – DOI: 10.34689/SH.2022.24.1.001 // Наука и здравоохранение. – 2022. – Т.24, №1. – С.6–13.

68. Самородов А.В. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / Самородов А.В., Золотухин К.Н., Заболотский Д.В. [и др.] – DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17, №6. – С.39–44.

69. Сафонова К.А. Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования / Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д. [и др.] – DOI: 10.36488/стас.2023.1.93-99 // КМАХ. – 2023. – Т.25, №1. – С.93–99.

70. Секачева М.И. Коморбидная патология у инфицированных SARS-CoV-2 в онкологической практике – предиктор тяжелых исходов при COVID-19. Прогностический онлайн-инструмент оценки риска COVID-19 в онкологии / Секачева М.И., Русанов А.С., Кохановская Я.Ю. – DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202371 // Современная Онкология. – 2023. – Т.25, №4. – С.490–496.

71. Сокологорский С.В. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) / Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Хапов И.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-31-38 // Общая реаниматология. – 2022. – Т.18, №1. – С.31–38.

72. Соловейчик Е.Ю. Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19 пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии с коморбидными заболеваниями / Соловейчик Е.Ю., Лутфарахманов И.И., Миронов П.И. [и др.] – DOI: 10.56871/RBR.2024.52.14.004 // Российские биомедицинские исследования. – 2024. – Т.9, №2. – С.31–41.

73. Старостин Д.О. Роль ультразвукового исследования легких при COVID-19 / Старостин Д.О., Кузовлев А.Н. – DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-23-30 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17, №4. – С.23–30.

74. Столяревич Е.С. Поражение почек при COVID-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19 / Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю. [и др.] – DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-46-55 // Нефрология и диализ. – 2020. – Т.22. – С.46–55.

75. Сундукова Е.А. Особенности почечного повреждения у коморбидных больных в период пандемии коронавирусной инфекции / Сундукова Е.А., Арямкина О.А. – DOI: 10.1234/10.34822/2304-9448-2022-3-8-13 // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – Т.3, №53. – С.8–13.

76. Флуд В.В. Неврологические осложнения и последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы) / Флуд В.В., Щербук Ю.А., Щербук А.Ю. [и др.] // Успехи геронтологии. – 2022. – Т.35, №2. – С.231–242.

77. Цыган Н.В. Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор) / Цыган Н.В., Трашков А.П., Рябцев А.В. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77 // Общая реаниматология. – 2021. – Т.17, №3. – С.65–77.

78. Шадринова О.В. Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования / Шадринова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А. [и др.] – DOI: 10.36488/стас.2022.4.295-302 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т.24, №4. – С.295–302.

79. Шестакова М.В. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации / Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А. [и др.] – DOI: 10.14341/probl12458 // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т.66, №1. – С.35–46.

80. Шилин Д.С. Гемодинамика при переводе в прон-позицию пациентов с COVID-19 / Шилин Д.С., Шаповалов К.Г. – DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-32-41 // Общая реаниматология. – 2021. – Т.17, №3. – С.32–41.

81. Шкарин В.В. Новая коронавирусная инфекция: аспекты комплексной коморбидности / Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Муртаева А.А. [и др.] – DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-98-107 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т.21, №2. – С.98–107.

82. Щепарев И.С. Эволюция методики и новые протоколы ультразвукового исследования легких при COVID-19 пневмониях / Щепарев И.С., Теплых Б.А.,

Киреева Г.С. [и др.] – DOI: 10.15360/1813-9779-2023-6-39-47 // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т.19, №6. – С.39–47.

83. Якубцевич Р.Э. Клинический случай тяжелого течения инфекции COVID-19 у роженицы в раннем послеродовом периоде с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации / Якубцевич Р.Э., Янушко А.В., Балла А.А. [и др.] – DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-549-554 // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2022. – Т.20, №5. – С.549–554.

84. Якубцевич Р.Э. Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19 / Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н. – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-10-17 // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т.18, №5. – С.10–17.

85. Ярошецкий А.И. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов / Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. [и др.] – DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – №2. – С.5–39.

86. Aboab, J. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome / J. Aboab, B. Jonson, A. Kouatchet [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-006-0382-4 // *Intensive Care Medicine*. – 2006. – №2 (12). – P. 1979-86.

87. Abrams, D. Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome during Extracorporeal Life Support. Research and Practice / D. Abrams, M. Schmidt, T. Pham [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201907-1283CI // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – №201 (5). – P. 514–525.

88. Agerstrand, C. Endotracheal extubation in patients with respiratory failure receiving venovenous ECMO / C. Agerstrand, D. Abrams, M. Bacchetta [et al.] // *Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)*. – 2015. – P. 1–4.

89. Aggarwal, N.R. Oxygen Exposure Resulting in Arterial Oxygen Tensions Above the Protocol Goal Was Associated With Worse Clinical Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome / N.R. Aggarwal, R.G. Brower, D.N. Hager [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000002886 // *Critical Care Medicine*. – 2018. – №46 (4). – P. 517–524.
90. Ahmadian, E. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms / E. Ahmadian, S.M. Hosseiniyan Khatibi, S. Razi Soofiyani [et al.] – DOI: 10.1002/rmv.2176 // *Reviews in Medical Virology*. – 2021. – №3(31).
91. Alnababteh, M. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 induced hypoxia: Single-center study / M. Alnababteh, M.D. Hashmi, K. Vedantam [et al.] – DOI: 10.1177/0267659120963885 // *Perfusion*. – 2021. – №36(6). – P. 564–572.
92. Amato, M.B. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome / M.B. Amato, M.O. Meade, A.S. Slutsky [et al.] – DOI: 10.1056/NEJMsa1410639 // *The New England journal of medicine*. – 2015. – №372(8). – P. 747–755.
93. Anders, H.J. Recommendations for the management of patients with immune-mediated kidney disease during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic / H.J. Anders, A. Bruchfeld, G.M. Fernandez Juarez [et al.] – DOI: 10.1093/ndt/gfaa112 // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2020. – №35(6). – P.920–925.
94. Aoyama, H. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Aoyama, T. Pettenuzzo, K. Aoyama [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000002838 // *Critical care medicine*. – 2018. – №46(2). – P.300–306.
95. Azagew, A. W. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis / A.W. Azagew, Z.W. Beko, Y.M.

Ferede [et al.] – DOI: 10.1186/s13643-023-02377-0 // Systematic reviews. – 2023. – №12(1). – P.1–9.

96. Badulak, J. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization / J. Badulak, M.V. Antonini, C.M. Stead [et al.] – DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2021. – №67(5). – P. 485–495.

97. Báez-Ferrer, N. Mortality with ECMO in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection during the COVID-19 pandemic. A systematic review / N. Báez-Ferrer, A. Bompert-Cairós, D. López-Rial [et al.] – DOI: 10.24875/RECICE.M21000207 // REC: Interventional Cardiology. – 2021. – №3(3). – P. 196–203.

98. Banfi, C. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: cannulation techniques / C. Banfi, M. Pozzi, N. Siegenthaler [et al.] – DOI: doi.org/10.21037/jtd.2016.12.88 // Journal of thoracic disease. – 2016. – №8(12). – P.3762–3773.

99. Barbaro, R.P. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry / R.P. Barbaro, F.O. Odetola, K.M. Kidwell [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201409-1634OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – №191(8). – P. 894–901.

100. Barbaro, R.P. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry / R.P. Barbaro, G. MacLaren, P.S. Boonstra [et al.] – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0 // Lancet (London, England). – 2020. – №396(10257). – P. 1071–1078.

101. Barbaro, R.P. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry / R.P. Barbaro, G. MacLaren, P.S. Boonstra [et al.] – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01960-7 // Lancet (London, England). – 2021. – №398(10307). – P.1230–1238.

102. Bartlett R. H. Physiology of Extracorporeal Gas Exchange / R.H. Bartlett. – DOI: 10.1002/cphy.c190006 // Comprehensive Physiology. – 2020. – №10(3). – P. 879–891.

103. Bemtgen, X. Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 / X. Bemtgen, V. Zotzmann, C. Benk [et al.] – DOI: 10.1007/s11239-020-02217-1 // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2021. – №51(2). – P. 301–307.

104. Bergman, Z.R. The Use of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19 Infection: One Region's Comprehensive Experience / Z.R. Bergman, J.K. Wothe, F.S. Alwan [et al.] – DOI: 10.1097/MAT.0000000000001403 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2021. – №67(5). – P. 503-510.

105. Beyls, C. Mortality of COVID-19 Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation During the Three Epidemic Waves / C. Beyls, P. Huette, C. Viart [et al.] – DOI: 10.1097/MAT.0000000000001787 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2022. – №68(12). – P. 1434–1442.

106. Biancari, F. Six-Month Survival After Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe COVID-19 / F. Biancari, G. Mariscalco, M. Dalén [et al.] – DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.027 // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2021. – №35(7). – P. 1999–2006.

107. Brasseur, A. Hybrid extracorporeal membrane oxygenation / A. Brasseur, S. Scolletta, R. Lorusso [et al.] – DOI: 10.21037/jtd.2018.03.84 // Journal of Thoracic Disease. – 2018. – №10(Suppl 5). – P. S707–S715.

108. Broman, L.M. Weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it / L.M. Broman, M.V. Malfertheiner, A. Montisci [et al.] – DOI: 10.21037/jtd.2017.09.95 // Journal of Thoracic Disease. – 2018. – №10(Suppl 5). – P. S692–S697.

109. Broman, L.M. The ELSO Maastricht Treaty for ECLS Nomenclature: abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support – a position paper

of the Extracorporeal Life Support Organization / L.M. Broman, F.S. Taccone, R. Lorusso [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-019-2334-8 // *Critical Care*. – 2019. – №23(1). – P. 1–9.

110. Brower, R.G. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / R.G. Brower, M.A. Matthay, A. Morris [et al.] – DOI: 10.1056/NEJM200005043421801 // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – №342(18). – P. 1301–1308.

111. Camboni, D. Double, triple and quadruple cannulation for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: is there a limit? / D. Camboni, A. Philip, C. Schmid [et al.] – DOI: 10.21037/acs.2019.01.03 // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2019. – №8(1). – P. 151–159.

112. Castanares-Zapatero, D. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review / D. Castanares-Zapatero, P. Chalon, L. Kohn [et al.] – DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901 // *Annals of Medicine*. – 2022. – №54(1). – P. 1473–1487.

113. Cheng, Y. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] – DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005 // *Kidney International*. – 2020. – №97(5). – P. 829–838.

114. Chiu, L.C. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation / L.C. Chiu, H.C. Hu, C.Y. Hung [et al.] – DOI: 10.1186/s13613-017-0236-y // *Annals of Intensive Care*. – 2017. – №7(1). – P. 12.

115. Cho, S. Extracorporeal Life Support in Adult Patients with Hematologic Malignancies and Acute Circulatory and/or Respiratory Failure / S. Cho, W.C. Cho, J.Y. Lim [et al.] – DOI: 10.5090/kjtcs.2019.52.1.25 // *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2019. – №52(1). – P. 25–31.

116. Chong, W.H. Clinical Characteristics Between Survivors and Nonsurvivors of COVID-19 Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support: A Systematic Review and Meta-Analysis / W.H. Chong, B.K. Saha, B.I. Medarov. – DOI:

10.1177/08850666211045632 // Journal of Intensive Care Medicine. – 2022. – №37(3). – P. 304–318.

117. Collins, P.D. Physiological adaptations during weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation / P.D. Collins, L. Giosa, V. Camarda [et al.] – DOI: 10.1186/s40635-023-00493-8 // Intensive Care Medicine Experimental. – 2023. – №11(1). – P. 7.

118. Combes, A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome / A. Combes, D. Hajage, G. Capellier [et al.] – DOI: 10.1056/NEJMoa1800385 // The New England Journal of Medicine. – 2018. – №378(21). – P. 1965–1975.

119. Conrad, S.A. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization / S.A. Conrad, L.M. Broman, F.S. Taccone [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201710-2130CP // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2018. – №198(4). – P. 447–451.

120. Conrad, S.A. Evaluation of Recirculation During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Computational Fluid Dynamics Incorporating Fluid-Structure Interaction / S.A. Conrad, D. Wang. – DOI: 10.1097/MAT.0000000000001314 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2021. – №67(8). – P. 943–953.

121. Cron R.Q. Cytokine Storm Syndrome / R.Q. Cron, E.M. Behrens — Cham: Springer, 2019. — P. 183.

122. Diaz, R.A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-associated Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in Chile: A Nationwide Incidence and Cohort Study / R.A. Diaz, J. Graf, J.M. Zambrano [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.202011-4166OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2021. – №204(1). – P. 34–43.

123. Doyle, A.J. A Comparison of Thrombosis and Hemorrhage Rates in Patients With Severe Respiratory Failure Due to Coronavirus Disease 2019 and Influenza Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation / A.J. Doyle, B.J. Hunt, B. Sanderson [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000004971 // *Critical Care Medicine*. – 2021. – №49(7). – P. e663–e672.

124. Enger, T. Prediction of Mortality in Adult Patients with Severe Acute Lung Failure Receiving Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Observational Study / T. Enger, A. Philipp, V. Videm [et al.] – DOI: 10.1186/cc13824 // *Critical Care*. – 2014. – №18(2). – P. R67.

125. Extracorporeal Life Support Organization Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data [Электронный ресурс] / Extracorporeal Life Support Organization. – Режим доступа: <https://www.else.org/registry/fullcovid-19registrydashboard.aspx> (дата обращения: 01.05.2026).

126. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): General Guidelines for all ECLS Cases. — Extracorporeal Life Support Organization. — 2017. — P.1—26.

127. Fan, E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: A clinical review from an international group of experts / E. Fan, L. Gattinoni, A. Combes [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-016-4314-7 // *Intensive Care Medicine*. – 2016. – №42(5). – P. 712–724.

128. Feldmann, M. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed / M. Feldmann, R.N. Maini, J.N. Woody [et al.] – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8 // *The Lancet*. – 2020. – №395(10234). – P. 1407–1409.

129. Ferguson, N.D. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material / N.D. Ferguson, E. Fan, L. Camporota [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-012-2682-1 // *Intensive Care Medicine*. – 2012. – №38(10). – P. 1573–1582.

130. Ferreira, F.L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients / F.L. Ferreira, D.P. Bota, A. Bross [et al.] – DOI: 10.1001/jama.286.14.1754 // JAMA. – 2001. – №286(14). – P. 1754–1758.

131. Ficial, B. Physiological Basis of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Respiratory Failure / B. Ficial, F. Vasques, J. Zhang [et al.] – DOI: 10.3390/membranes11030225 // Membranes. – 2021. – №11(3). – P. 225.

132. Fisser, C. Validation of Prognostic Scores in Extracorporeal Life Support: A Multi-Centric Retrospective Study / C. Fisser, L.A. Rincon-Gutierrez, T.B. Enger [et al.] – DOI: 10.3390/membranes11020084 // Membranes. – 2021. – №11(2). – P. 84.

133. Franchineau, G. Ventilator-associated pneumonia in extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients / G. Franchineau, C.E. Luyt, A. Combes [et al.] – DOI: 10.21037/atm.2018.10.18 // Annals of Translational Medicine. – 2018. – №6(21). – P. 421–427.

134. Fuset-Cabanes, M.P. Days spent on non-invasive ventilation support: can it determine when to initiate VV-ECMO? Observational study in a cohort of COVID-19 patients / M.P. Fuset-Cabanes, L. Hernández-Platero, J. Sabater-Riera [et al.] – DOI: 10.1186/s12890-023-02605-2 // BMC Pulmonary Medicine. – 2023. – №23(1). – P. 310.

135. Galvagno, S. Indications for ECMO for ICU COVID-19 Patients / S. Galvagno, S. Bennett // Society of Critical Care Anesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, Society of Critical Care Medicine. – 2020. – P. 1–2.

136. Garcia, B. Prone positioning under VV-ECMO in SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome / B. Garcia, N. Cousin, C. Bourel [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-020-03162-4 // Critical Care. – 2020. – №24(1). – P. 428.

137. García-de-Acilu, M. Effects of Prone Position in Patients With COVID-19 Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Physiologic Study / M.

García-de-Acilu, A. Pacheco, M. Santafé [et al.] – DOI: 10.1016/j.chstcc.2023.100010 // CHEST Critical Care. – 2023. – №1(2). – P. 1–4.

138. Gattinoni, L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2 // Intensive Care Medicine. – 2020. – №46(6). – P. 1099–1102.

139. Giani, M. Prone Positioning during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Multicenter Cohort Study and Propensity-matched Analysis / M. Giani, G. Martucci, F. Madotto [et al.] – DOI: 10.1513/AnnalsATS.202006-625OC // Annals of the American Thoracic Society. – 2021. – №18(3). – P. 495–501.

140. Giani, M. Timing of Prone Positioning During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome / M. Giani, E. Rezoagli, C. Guervilly [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000005705 // Critical Care Medicine. – 2023. – №51(1). – P. 25–35.

141. Giani, M. Noninvasive Ventilation Before Intubation and Mortality in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: An Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry / M. Giani, E. Rezoagli, R.P. Barbaro [et al.] – DOI: 10.1097/MAT.0000000000002132 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2024. – №70(7). – P. 633–639.

142. Giraud, R. Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients / R. Giraud, D. Legouis, B. Assouline [et al.] – DOI: 10.14814/phy2.14715 // Physiological Reports. – 2021. – №9(3). – P. e14715.

143. Grasselli, G. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy / G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella [et al.] – DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539 // JAMA Internal Medicine. – 2020. – №180(10). – P. 1345–1355.

144. de Grooth, H.J. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis / H.J. de Grooth, I.L. Geenen, A.R. Girbes [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-017-1609-1 // *Critical Care*. – 2017. – №21(1). – P. 38.

145. Guérin, C. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome / C. Guérin, J. Reignier, J.C. Richard [et al.] – DOI: 10.1056/NEJMoa1214103 // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – №368(23). – P. 2159–2168.

146. Gupta, A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M.V. Madhavan, K. Sehgal [et al.] – DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3 // *Nature Medicine*. – 2020. – №26(7). – P. 1017–1032.

147. Harnisch, L.O. Contraindications to the Initiation of Veno-Venous ECMO for Severe Acute Respiratory Failure in Adults: A Systematic Review and Practical Approach Based on the Current Literature / L.O. Harnisch, O. Moerer. – DOI: 10.3390/membranes11080584 // *Membranes*. – 2021. – №11(8). – P. 584.

148. Hayanga, J.W.A. Cannulate, extubate, ambulate approach for extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 / J.W.A. Hayanga, J. Kakuturu, A. Dhamija [et al.] – DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.02.049 // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2023. – №166(4). – P. 1132–1142.e33.

149. Hermann, M. Duration of invasive mechanical ventilation prior to extracorporeal membrane oxygenation is not associated with survival in acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019 / M. Hermann, D. Laxar, C. Krall [et al.] – DOI: 10.1186/s13613-022-00980-3 // *Annals of Intensive Care*. – 2022. – №12(1). – P. 6.

150. Herrera-Valdés, R. COVID-19 and the Kidneys: Risk, Damage and Sequelae / R. Herrera-Valdés, M. Almaguer-López, L. López-Marín [et al.] – DOI: 10.37757/MR2020.V22.N4.10 // *MEDICC Review*. – 2020. – №22(4). – P. 87–88.

151. Herrmann, J. Key characteristics impacting survival of COVID-19 extracorporeal membrane oxygenation / J. Herrmann, C. Lotz, C. Karagiannidis [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-022-04053-6 // *Critical Care*. – 2022. – №26(1). – P. 190.

152. Hilder, M. Comparison of mortality prediction models in acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation and development of a novel prediction score: the PREDiction of Survival on ECMO Therapy-Score (PRESET-Score) / M. Hilder, F. Herbstreit, M. Adamzik [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-017-1888-6 // *Critical Care*. – 2017. – №21(1). – P. 1–9.

153. Huang, S. The role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill patients with COVID-19: a narrative review / S. Huang, S. Zhao, H. Luo [et al.] – DOI: 10.1186/s12890-021-01479-6 // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2021. – №21(1). – P. 1–10.

154. Jabaudon, M. Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS: a meta-analysis of individual patient data / M. Jabaudon, R. Blondonnet, B. Pereira [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-018-5327-1 // *Intensive Care Medicine*. – 2018. – №44(9). – P. 1388–1399.

155. Jeon, J.B. Hypoalbuminemia and Albumin Replacement during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Cardiogenic Shock / J.B. Jeon, C.H. Lee, Y. Lim [et al.] – DOI: 10.5090/jcs.22.130 // *Journal of Chest Surgery*. – 2023. – №56(4). – P. 244–251.

156. Jiménez, D. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta analysis / D. Jiménez, A. García Sanchez, P. Rali [et al.] – DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.005 // *Chest*. – 2021. – №159(3). – P. 1182–1196.

157. Jin, Y. Thrombosis and bleeding in patients with COVID 19 requiring extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta analysis / Y. Jin, Y. Zhang, J. Liu [et al.] – DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100103 // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – №7(2). – P. 1–14.

158. Kang, H.R. A Comparative Analysis of Survival Prediction Using PRESERVE and RESP Scores / H.R. Kang, D.J. Kim, J. Lee [et al.] – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.052 // The Annals of Thoracic Surgery. – 2017. – №104(3). – P. 797–803.

159. Karagiannidis, C. ECMO during the COVID-19 pandemic: moving from rescue therapy to more reasonable indications / C. Karagiannidis, T. Bein, T. Welte. – DOI: 10.1183/13993003.03262-2021 // The European Respiratory Journal. – 2022. – №59(2). – P. 1–4.

160. Kellum J. A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // J.A. Kellum, P. Aspelin, R.S. Barsoum [et al.] // Kidney international supplements. – 2012. – №1(2). – P. 1–138.

161. Klinzing, S. External validation of scores proposed for estimation of survival probability of patients with severe adult respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation therapy: a retrospective study / S. Klinzing, U. Wenger, P. Steiger [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-015-0875-z // Critical Care. – 2015. – №19. – P. 142.

162. Kon, Z.N. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Severe COVID-19 / Z.N. Kon, D.E. Smith, S.H. Chang [et al.] – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.002 // The Annals of Thoracic Surgery. – 2021. – №111(2). – P. 537–543.

163. Korompoki, E. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID-19: A narrative review / E. Korompoki, M. Gavriatopoulou, R.S. Hicklen [et al.] – DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.004 // The Journal of Infection. – 2021. – №83(1). – P. 1–16.

164. Laffey, J.G. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study / J.G. Laffey, G. Bellani, T. Pham [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-016-4571-5 // Intensive Care Medicine. – 2016. – №42(12). – P. 1865–1876.

165. Laghnam, D. Effects of Prone Positioning on Respiratory Mechanics and Oxygenation in Critically Ill Patients With COVID-19 Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation / D. Laghnam, J. Charpentier, Z.A. Hamou [et al.] – DOI: 10.3389/fmed.2021.810393 // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – №8. – P. 1–9.

166. Lakhani, J.D. COVID-19 and Multiorgan Dysfunction Syndrome / J.D. Lakhani, S. Kapadia, R. Choradiya [et al.] – DOI: 10.5772/intechopen.99676 // *Fighting the COVID-19 Pandemic*. – 2021. – P. 1–15.

167. Langer, T. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering / T. Langer, A. Santini, N. Bottino [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-016-1329-y // *Critical Care*. – 2016. – №20(1). – P. 1–10.

168. Lebreton, G. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study / G. Lebreton, M. Schmidt, M. Ponnaiah [et al.] – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00096-5 // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – №9(8). – P. 851–862.

169. Lee, S. Validity of Outcome Prediction Scoring Systems in Korean Patients with Severe Adult Respiratory Distress Syndrome Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy / S. Lee, H.J. Yeo, S.H. Yoon [et al.] – DOI: 10.3346/jkms.2016.31.6.932 // *Journal of Korean Medical Science*. – 2016. – №31(6). – P. 932–938.

170. Levy, B. Recent developments in the management of persistent hypoxemia under veno-venous ECMO / B. Levy, F.S. Taccone, F. Guarracino. – DOI: 10.1007/s00134-014-3579-y // *Intensive Care Medicine*. – 2015. – №41(3). – P. 508–510.

171. Li, M. Extracorporeal membrane oxygenation support in 2019 novel coronavirus disease: indications, timing, and implementation / M. Li, S.C. Gu, X.J. Wu [et

al.] – DOI: 10.1097/CM9.0000000000000778 // Chinese Medical Journal. – 2020. – №133(9). – P. 1115–1117.

172. Li, X. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China / X. Li, Z. Guo, B. Li [et al.] – DOI: 10.1097/MAT.0000000000001172 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2020. – №66(5). – P. 475–481.

173. Li, X. Delayed Initiation of ECMO Is Associated With Poor Outcomes in Patients With Severe COVID-19: A Multicenter Retrospective Cohort Study / X. Li, M. Hu, R. Zheng [et al.] – DOI: 10.3389/fmed.2021.716086 // Frontiers in Medicine. – 2021. – №8. – P. 1–10.

174. Lopes-Pacheco, M. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies / M. Lopes-Pacheco, P.L. Silva, F.F. Cruz [et al.] – DOI: 10.3389/fphys.2021.593223 // Frontiers in Physiology. – 2021. – №12. – P. 1–16.

175. Lu, Y. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study / Y. Lu, X. Li, D. Geng [et al.] – DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484 // EClinicalMedicine. – 2020. – №25. – P. 1–12.

176. Luyt, C.E. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation / C.E. Luyt, N. Bréchet, P. Demondion [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-016-4318-3 // Intensive Care Medicine. – 2016. – №42(5). – P. 897–907.

177. MacLaren G. Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book 6th Edition / MacLaren G., Brodie D., Lorusso R. [et al.] — Ann Arbor: Extracorporeal Life Support Organization, 2022. — P. 75.

178. MacLaren, G. Nosocomial Infections During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Neonatal, Pediatric, and Adult Patients: A Comprehensive Narrative Review / G. MacLaren, L.J. Schlapbach, A.M. Aiken. – DOI: 10.1097/PCC.0000000000002190 // Pediatric Critical Care Medicine. – 2020. – №21(3). – P. 283–290.

179. Mansour, A. Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study / A. Mansour, E. Flecher, M. Schmidt [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-022-06794-y // Intensive Care Medicine. – 2022. – №48(8). – P. 1039–1052.

180. Marhong, J.D. Mechanical ventilation during extracorporeal life support (ECLS): a systematic review / J.D. Marhong, L. Munshi, M. Detsky [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-015-3716-2 // Intensive Care Medicine. – 2015. – №41(6). – P. 994–1003.

181. Matthay, M.A. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome / M.A. Matthay, Y. Arabi, A.C. Arroliga [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2024. – №209(1). – P. 37–47.

182. Mekontso Dessap, A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact / A. Mekontso Dessap, F. Boissier, C. Charron [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-015-4141-2 // Intensive Care Medicine. – 2016. – №42(5). – P. 862–870.

183. Mikaelyan, K.A. Rationale for the Use of Cyclophosphamide in COVID 19-Associated Pulmonary Fibrosis / K.A. Mikaelyan, S.V. Tsarenko, M.V. Petrova [et al.] // Latin American Journal of Pharmacy. – 2022. – №41. P. 183–188.

184. Millar, J.E. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology / J.E. Millar, J.P. Fanning, C.I. McDonald [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-016-1570-4 // Critical Care. – 2016. – №20(1). – P. 1–10.

185. Minne, L. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review / L. Minne, A. Abu-Hanna, E. de Jonge. – DOI: 10.1186/cc7160 // Critical Care. – 2008. – №12(6). – P. R161.

186. Adult Venovenous (VV) Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Eligibility Criteria for COVID-19 Pneumonia. – St. Paul: Minnesota Department of Health, 2021. – P.1-2.

187. Mokhtari, T. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms / T. Mokhtari, F. Hassani, N. Ghaffari [et al.] – DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3 // Journal of Molecular Histology. – 2020. – №51(6). – P. 613–628.

188. Montero, S. The PRESET-Score: the extrapulmonary predictive survival model for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome / S. Montero, A.S. Slutsky, M. Schmidt. – DOI: 10.21037/jtd.2018.05.184 // Journal of Thoracic Disease. – 2018. – №10(Suppl 17). – P. S2040–S2044.

189. Munshi, L. Oxygen Thresholds and Mortality During Extracorporeal Life Support in Adult Patients / L. Munshi, A. Kiss, M. Cypel [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000002643 // Critical Care Medicine. – 2017. – №45(12). – P. 1997–2005.

190. Murray, J.F. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome / J.F. Murray, M.A. Matthay, J.M. Luce [et al.] – DOI: 10.1164/ajrccm/138.3.720 // American Review of Respiratory Disease. – 1988. – №138(3). – P. 720–723.

191. Napp, L.C. Triple Cannulation ECMO / L.C. Napp, J. Bauersachs. – DOI: 10.5772/63392 // InTech. – 2016. – P. 79–94.

192. Nardo, A.D. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 / A.D. Nardo, M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail [et al.] – DOI: 10.1111/liv.14730 // Liver International. – 2021. – №41(1). – P. 20–32.

193. Nasrullah, A. Acute Respiratory Distress Syndrome and the Use of Inhaled Pulmonary Vasodilators in the COVID-19 Era: A Narrative Review / A. Nasrullah, S. Virk, A. Shah [et al.] – DOI: 10.3390/life12111766 // Life. – 2022. – №12(11). – P. 1766.

194. Nessler, N. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure Related to COVID-19: A Nationwide Cohort Study / N. Nessler, G. Fadel, A. Mansour [et al.] – DOI: 10.1097/ALN.0000000000004168 // *Anesthesiology*. – 2022. – №136(5). – P. 732–748.

195. Olivier, P.Y. Prolonged time from intubation to cannulation in VV-ECMO for COVID-19: does it really matter? / P.Y. Olivier, G. Ottavy, J. Hoff [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-021-03800-5 // *Critical Care*. – 2021. – №25(1). – P. 385.

196. P., K.M. Repurposing of histone deacetylase inhibitors: A promising strategy to combat pulmonary fibrosis promoted by TGF- β signalling in COVID-19 survivors / K.M. P., K. Sivashanmugam, M. Kandasamy [et al.] – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118883 // *Life Sciences*. – 2021. – №266. – P. 1–8.

197. Palacios, C.R.F. Outcomes of patients with COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in the United States / C.R.F. Palacios, R. Hoxhaj, C. Thigpen [et al.] – DOI: 10.4266/acc.2023.00115 // *Acute and Critical Care*. – 2023. – №38(3). – P. 308–314.

198. Papazian, L. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome / L. Papazian, C. Aubron, L. Brochard [et al.] – DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9 // *Annals of Intensive Care*. – 2019. – №9. – P. 69.

199. Papazian, L. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / L. Papazian, M. Schmidt, D. Hajage [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-021-06604-x // *Intensive Care Medicine*. – 2022. – №48(3). – P. 270–280.

200. Park, C. Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation in adults with active hematologic and nonhematologic malignancy / C. Park, U.W. Ko, R.E. Ko [et al.] – DOI: 10.1111/aor.13922 // *Artificial Organs*. – 2021. – №45(8). – P. E236–E246.

201. Patroniti, N. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks / N. Patroniti,

A. Zangrillo, F. Pappalardo [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-011-2301-6 // Intensive Care Medicine. – 2011. – №37(9). – P. 1447–1457.

202. Patroniti, N. Mechanical ventilation and respiratory monitoring during extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support / N. Patroniti, G. Bonatti, T. Senussi [et al.] – DOI: 10.21037/atm.2018.10.11 // Annals of Translational Medicine. – 2018. – №6(19). – P. 386.

203. Peek, G.J. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial / G.J. Peek, M. Mugford, R. Tiruvoipati [et al.] – DOI: 10.1016/S0140 6736(09)61069 2 // The Lancet. – 2009. – №374(9698). – P. 1351–1363.

204. Perico, L. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19 / L. Perico, A. Benigni, F. Casiraghi [et al.] – DOI: 10.1038/s41581-020-00357-4 // Nature Reviews Nephrology. – 2021. – №17(1). – P. 46–64.

205. Perry, R.J. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study / R.J. Perry, C.J. Smith, C. Roffe [et al.] – DOI: 10.1136/jnnp-2020-324927 // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2021. – №92(3). – P. 242–248.

206. Pham, D.T. Establishment and Management of Mechanical Circulatory Support During the COVID-19 Pandemic / D.T. Pham, H. Toeg, R. De Paulis [et al.] – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047415 // Circulation. – 2020. – №142(1). – P. 10–13.

207. Pham, T. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis / T. Pham, A. Combes, H. Rozé [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2013. – №187(3). – P. 276–285.

208. Posluszny, J. Predicting Survival of Adult Respiratory Failure Patients Receiving Prolonged (≥ 14 Days) Extracorporeal Membrane Oxygenation / J. Posluszny, M. Engoren, L.M. Napolitano [et al.] – DOI: 10.1097/MAT.0000000000001067 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2020. – №66(7). – P. 825–833.

209. Raith, E.P. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit / E.P. Raith, A.A. Udy, M. Bailey [et al.] – DOI: 10.1001/jama.2016.20328 // JAMA. – 2017. – №317(3). – P. 290–300.

210. Rampon, G.L. Prone Positioning for Acute Hypoxemic Respiratory Failure and ARDS: A Review / G.L. Rampon, S.Q. Simpson, R. Agrawal. – DOI: 10.1016/j.chest.2022.09.020 // Chest. – 2023. – №163(2). – P. 332–340.

211. Riera, J. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support / J. Riera, S. Alcántara, C. Bonilla [et al.] – DOI: 10.1183/13993003.02463-2021 // The European Respiratory Journal. – 2022. – №59(2). – P. 1–3.

212. Riera, J. ECMO in ARDS: Key points of indication criteria and management / J. Riera. – DOI: 10.1016/j.medine.2022.05.008 // Medicina Intensiva. – 2022. – №46(8). – P. 465–471.

213. Ripoll, B. Observational study of thrombosis and bleeding in COVID-19 VV ECMO patients / B. Ripoll, A. Rubino, M. Besser [et al.] – DOI: 10.1177/0391398821989065 // The International Journal of Artificial Organs. – 2022. – №45(2). – P. 239–242.

214. Robba, C. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2 / C. Robba, D. Battaglini, P. Pelosi, P.R.M. Rocco. – DOI: 10.1080/17476348.2020.1778470 // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2020. – №14(9). – P. 865–868.

215. Ronco, C. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 / C. Ronco, T. Reis, F. Husain-Syed. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0 // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – №8(7). – P. 738–742.

216. Roncon-Albuquerque, R. Standardized approach for extubation during extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study / R. Roncon-Albuquerque, S. Gaião, F. Vasques-Nóvoa [et al.] – DOI: 10.1186/s13613-023-01185-y // *Annals of Intensive Care*. – 2023. – №13(1). – P. 86.

217. Rozenchwajg, S. Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome / S. Rozenchwajg, A. Guihot, G. Franchineau [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000003894 // *Critical Care Medicine*. – 2019. – №47(11). – P. 1505–1512.

218. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – №46(5). – P. 846–848.

219. Salas De Armas, I.A. Tracheostomy while on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Comparison of Percutaneous and Open Procedures / I.A. Salas De Armas, K. Dinh, B. Akkanti [et al.] – DOI: 10.1182/ject-2000027 // *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. – 2020. – №52(4). – P. 266–271.

220. Sangalli, F. ECMO – Extracorporeal Life Support in Adults / F. Sangalli, N. Patroniti, A. Pesenti. – Milan: Springer, 2014. – P. 19.

221. Santa Cruz, A. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia / A. Santa Cruz, A. Mendes-Frias, A.I. Oliveira [et al.] – DOI: 10.3389/fimmu.2021.613422 // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – №12. – P. 1–8.

222. Schmid, C. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults / C. Schmid, A. Philipp, M. Hilker [et al.] – DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.013 // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2012. – №31(1). – P. 9–15.

223. Schmidt, M. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults / M. Schmidt, G. Tachon, C. Devilliers [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-012-2785-8 // *Intensive Care Medicine*. – 2013. – №39(5). – P. 838–846.

224. Schmidt, M. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome / M. Schmidt, E. Zogheib, H. Rozé [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-013-3037-2 // *Intensive Care Medicine*. – 2013. – №39(10). – P. 1704–1713.

225. Schmidt, M. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score / M. Schmidt, M. Bailey, J. Sheldrake [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201311-2023OC // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – №189(11). – P. 1374–1382.

226. Schmidt, M. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study / M. Schmidt, C. Stewart, M. Bailey [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000000753 // *Critical Care Medicine*. – 2015. – №43(3). – P. 654–664.

227. Schmidt, M. Six-Month Outcome of Immunocompromised Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Rescued by Extracorporeal Membrane Oxygenation. An International Multicenter Retrospective Study / M. Schmidt, P. Schellongowski, N. Patroniti [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201708-1761OC // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – №197(10). – P. 1297–1307.

228. Schmidt, M. Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. An International Multicenter Prospective Cohort / M. Schmidt, T. Pham, A. Arcadipane [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.201806-1094OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – №200(8). – P. 1002–1012.

229. Schmidt, M. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study / M. Schmidt, D. Hajage, G. Lebreton [et al.] – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30328-3 // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – №8(11). – P. 1121–1131.

230. Serpa Neto, A. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: Mechanical ventilation during ECMO / A. Serpa Neto, M. Schmidt, L.C. Azevedo [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-016-4507-0 // Intensive Care Medicine. – 2016. – №42(11). – P. 1672–1684.

231. Shaefi, S. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19 / S. Shaefi, S.K. Brenner, S. Gupta [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-020-06331-9 // Intensive Care Medicine. – 2021. – №47(2). – P. 208–221.

232. Shekar, K. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers / K. Shekar, J. Badulak, G. Peek [et al.] – DOI: 10.1097/MAT.0000000000001193 // ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2020. – №66(7). – P. 707–721.

233. Shekar, K. Protocol-driven daily optimisation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation blood flows: an alternate paradigm? / K. Shekar, H. Buscher, D. Brodie. – DOI: 10.21037/jtd-20-1515 // Journal of Thoracic Disease. – 2020. – №12(11). – P. 6854–6860.

234. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] – DOI: 10.1001/jama.2016.0287 // JAMA. – 2016. – №315(8). – P. 801–810.

235. Soler, M.J. ACE2 alterations in kidney disease / M.J. Soler, J. Wysocki, D. Battle. – DOI: 10.1093/ndt/gft320 // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2013. – №28(11). – P. 2687–2697.

236. del Sorbo, L. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure / L. Del Sorbo, M. Cypel, E. Fan. – DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70197-8 // The Lancet Respiratory Medicine. – 2014. – №2(2). – P. 154–164.

237. Spinelli, E. Relationship between hemoglobin concentration and extracorporeal blood flow as determinants of oxygen delivery during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a mathematical model / E. Spinelli, R.H. Bartlett. – DOI: 10.1097/MAT.000000000000125 // ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2014. – №60(6). – P. 688–693.

238. Staley, E.M. Extracorporeal corporeal membrane oxygenation: indications, technical considerations, and future trends / E.M. Staley, G.D. Wool, H.P. Pham [et al.] – DOI: 10.21037/aob-21-85 // Annals of Blood. – 2022. – №7. – P. 16.

239. Supady, A. Extracorporeal cytokine adsorption as an alternative to pharmacological inhibition of IL-6 in COVID-19 / A. Supady, D. Duerschmied, C. Bode [et al.] – DOI: 10.1186/s13054-020-03238-1 // Critical Care. – 2020. – №24(1). – P. 514.

240. Supady, A. Outcome Prediction in Patients with Severe COVID-19 Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation – A Retrospective International Multicenter Study / A. Supady, J. DellaVolpe, F.S. Taccone [et al.] – DOI: 10.3390/membranes11030170 // Membranes. – 2021. – №11(3). – P. 170.

241. Supady, A. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label,

randomised, controlled trial / A. Supady, E. Weber, M. Rieder [et al.] – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00177-6 // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – №9(7). – P. 755–762.

242. Supady, A. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19 / A. Supady, A. Combes, R.P. Barbaro [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-022-06815-w // *Intensive Care Medicine*. – 2022. – №48(10). – P. 1326–1337.

243. Tabatabai, A. Mortality Risk Assessment in COVID-19 Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation / A. Tabatabai, M.H. Ghneim, D.J. Kaczorowski [et al.] – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.050 // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2021. – №112(6). – P. 1983–1989.

244. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] – DOI: 10.1111/jth.14768 // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2020. – №18(4). – P.844–847.

245. Tanni, S.E. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review / S.E. Tanni, A.T. Fabro, A. de Albuquerque [et al.] – DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472 // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2021. – №15(6). – P. 791–803.

246. Terragni, P.P. Tidal volume lower than 6 mL/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal / P.P. Terragni, L. Del Sorbo, L. Mascia [et al.] – DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b764d2 // *Anesthesiology*. – 2009. – №111(4). – P. 826–835.

247. Tiruvoipati, R. Effects of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis on Hospital Mortality in Mechanically Ventilated Patients / R. Tiruvoipati, D. Pilcher, H. Buscher [et al.] – DOI: 10.1097/CCM.0000000000002332 // *Critical Care Medicine*. – 2017. – №45(7). – P. e649–e656.

248. Tonna, J.E. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) / J.E. Tonna, D. Abrams, D. Brodie [et al.] – DOI:

10.1097/MAT.0000000000001432 // ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs). – 2021. – №67(6). – P. 601–610.

249. Tran, A. Prognostic factors associated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A. Tran, S.M. Fernando, B. Rochweg [et al.] – DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00296-X // The Lancet Respiratory Medicine. – 2023. – №11(3). – P. 235–244.

250. Tsiouris, A. Fundamentals of weaning veno-arterial and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation / A. Tsiouris, A.N. Protos, C.E. Saikus, A.K.C. Jeyakumar. – DOI: 10.1007/s12055-023-01474-y // Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2023. – №39(Suppl 1). – P. 1–11.

251. Valentin, S. Prognostic value of respiratory compliance course on mortality in COVID-19 patients with vv-ECMO / S. Valentin, M. Amalric, G. Granier [et al.] – DOI: 10.1186/s13613-023-01152-7 // Annals of Intensive Care. – 2023. – №13. – P. 54.

252. del Valle, D.M. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D.M. del Valle, S. Kim-Schulze, H.H. Huang [et al.] – DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9 // Nature Medicine. – 2020. – №26(10). – P. 1636–1643.

253. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5 // The Lancet. – 2020. – №395(10234). – P. 1417–1418.

254. Vigneshwar, N.G. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation support in patients with COVID-19 respiratory failure: A multicenter study / N.G. Vigneshwar, M.F. Masood, I. Vasic [et al.] – DOI: 10.1016/j.xjon.2022.08.007 // JTCVS Open. – 2022. – №12. – P. 211–220.

255. Vincent, J.L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J.L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] – DOI: 10.1007/BF01709751 // Intensive Care Medicine. – 1996. – №22(7). – P. 707–710.

256. Walkey, A.J. Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis / A.J. Walkey, E.C. Goligher, L. Del Sorbo [et al.] – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-337OT // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2017. – №14(Suppl 4). – P. S271–S279.

257. Wan, S. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] – DOI: 10.1111/bjh.16659 // *British Journal of Haematology*. – 2020. – №189(3). – P. 428–437.

258. Wang, C. Lung ventilation strategies for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis / C. Wang, X. Wang, C. Chi [et al.] – DOI: 10.1038/srep22855 // *Scientific Reports*. – 2016. – №6. – P. 1–11.

259. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] – DOI: 10.1001/jama.2020.1585 // *JAMA*. – 2020. – №323(11). – P. 1061–1069.

260. Wengenmayer, T. Albumin fluid resuscitation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) therapy is associated with improved survival / T. Wengenmayer, F. Schroth, P.M. Biever [et al.] – DOI: 10.1007/s00134-018-5443-y // *Intensive Care Medicine*. – 2018. – №44(12). – P. 2312–2314.

261. Wu, M.Y. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: Prognostic Factors for Outcomes / M.Y. Wu, C.C. Huang, T.I. Wu [et al.] – DOI: 10.1097/MD.0000000000002870 // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – №95(8). – P. e2870.

262. Wu, M.Y. The impacts of baseline ventilator parameters on hospital mortality in acute respiratory distress syndrome treated with venovenous extracorporeal membrane

oxygenation: a retrospective cohort study / M.Y. Wu, Y.S. Chang, C.C. Huang [et al.] – DOI: 10.1186/s12890-017-0520-5 // BMC Pulmonary Medicine. – 2017. – №17(1). – P. 181.

263. Xu, Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – №8(4). – P. 420–422.

264. Yang, X. Extracorporeal Membrane Oxygenation for SARS-CoV-2 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Study From Hubei, China / X. Yang, M. Hu, Y. Yu [et al.] – DOI: 10.3389/fmed.2020.611460 // Frontiers in Medicine. – 2021. – №7. – P. 1–7.

265. Yusuff, H. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients receiving ECMO: A narrative review of current literature / H. Yusuff, V. Zochios, D. Brodie. – DOI: 10.1053/j.jvca.2022.03.032 // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2022. – №36(8 Pt B). – P. 3312–3317.

266. Zangrillo, A. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO / A. Zangrillo, G. Biondi-Zoccai, G. Landoni [et al.] – DOI: 10.1186/cc12512 // Critical Care. – 2013. – №17(1). – P. R30.

267. Zayat, R. Role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill COVID-19 patients and predictors of mortality / R. Zayat, S. Kalverkamp, O. Grottke [et al.] – DOI: 10.1111/aor.13873 // Artificial Organs. – 2021. – №45(6). – P. E158–E170.

268. Zhang, J. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: a case series / J. Zhang, B. Merrick, G.L. Correa [et al.] – DOI: 10.1183/23120541.00463-2020 // ERJ Open Research. – 2020. – №6(4). – P. 1–7.

269. Zhao, W. The mechanism of multiple organ dysfunction syndrome in patients with COVID-19 / W. Zhao, H. Li, J. Li [et al.] – DOI: 10.1002/jmv.27627 // Journal of Medical Virology. – 2022. – №94(5). – P. 1886–1892.

270. Zou, X. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] – DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0 // *Frontiers of Medicine*. – 2020. – №14(2). – P. 185–192.

Приложение А. Шкала SOFA

Таблица А1 – Шкала SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score) [255]

Система	Оценка				
	0	1	2	3	4
Респираторная система					
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	<400	<300	<200 на фоне респираторной поддержки	<100 на фоне респираторной поддержки
Гемостаз					
Тромбоциты, 10 ⁹	≥150	<150	<100	<50	<20
Печень					
Билирубин, мкмоль/л	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая система					
АДср, мм рт.ст., или вазопрессоры (в течение минимум 1 часа)	АДср≥70	АДср<70	Допамин <5 или любая доза добутамина	Допамин 5,1-15 или адреналин ≤0,1 или норадреналин ≤0,1	Допамин >15 или адреналин >0,1 или норадреналин >0,1
Центральная нервная система					
Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки					
Креатинин, мкмоль/л	110	110-170	171-299	300-440	>440
Диурез, мл/сут				<500	<200

Приложение Б. Классификация COVID-19

Таблица Б1 – Классификация COVID-19 по степени тяжести [44]

Течение	Критерии
Легкое	<ul style="list-style-type: none"> t тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения
Среднетяжелое	<ul style="list-style-type: none"> t тела > 38 °С ЧД > 22/мин одышка при физической нагрузке изменения при КТ, типичные для вирусного поражения SpO₂ < 95% СРБ сыворотки крови > 10 мг/л
Тяжелое	<ul style="list-style-type: none"> ЧД > 30/мин SpO₂ ≤ 93% PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст. угнетение сознания, агитация нестабильная гемодинамика (сАД < 90 мм рт.ст. или дАД < 60 мм рт.ст., снижение темпа диуреза); КТ: изменения, типичные для вирусного поражения лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 баллов
Крайне тяжелое	<ul style="list-style-type: none"> стойкая фебрильная лихорадка; ОРДС острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ) септический шок полиорганная недостаточность КТ: изменения, типичные для вирусного поражения критической степени или ОРДС

Приложение В. Критерии септического шока

Критерии септического шока (Sepsis-3) [234]:

- сепсис
- потребность в вазопрессорной поддержке для поддержания АД_{ср} ≥ 65 рт.ст. + лактат > 2 ммоль/л, несмотря на оптимизацию волемического статуса.

Приложение Г. Показания для ЗПТ

Показания для ЗПТ (KDIGO) [160]:

- гиперкалиемия
- метаболический ацидоз, обусловленный ОПП
- отек лёгких и другие проявления жизнеугрожающей гипергидратации
- мочевины >36 ммоль/л.

Приложение Д. Критерии отлучения от В-В ЭКМО

Таблица Д1 – Условия, необходимые для проведения теста на отлучение от В-В ЭКМО [248]

	ИВЛ	Самостоятельное дыхание
Оксигенация	<ul style="list-style-type: none"> • $FiO_2 \leq 60\%$ • $PEEP \leq 10$ см H_2O • $PaO_2 \geq 70$ мм рт.ст. 	$PaO_2 \geq 70$ мм рт.ст. на фоне умеренной кислородной поддержки (напр., НПО ≤ 6 л/мин или ВПО с $FiO_2 \leq 30\%$ и потоком 40 л/мин)
Вентиляция	<ul style="list-style-type: none"> • $V_t \leq 6$ мл/кг ИМТ • $P_{plat} \leq 28$ см H_2O • ЧД ≤ 28 в мин • норма pH и $PaCO_2$, отсутствие избыточной работы дыхания 	адекватное значение pH с учетом состояния пациента, отсутствие избыточной работы дыхания
Рентгенологическая картина	положительная динамика	