

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Официальные оппоненты:

Попугаев Константин Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Проценко Денис Николаевич, д.м.н., доцент, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии ДЗМ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «02» сентября 2026 г в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.030 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300030>.

Автореферат разослан «_____» _____, 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0300.030, к.м.н.

Душина Галина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 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%. 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).

При невозможности обеспечения адекватных показателей газового состава крови на фоне протективной ИВЛ и при неэффективности вспомогательных мероприятий (вентиляция в прон-позиции, применение ингаляционных легочных вазодилататоров) последней опцией поддержания 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%.

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. 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 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.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в отечественной литературе имеется ряд публикаций об особенностях течения COVID-19 и ее осложнениях. В то же время, особенности ведения пациентов с В-В ЭКМО представлены в единичных публикациях ввиду малой в масштабах основной патологии когорты пациентов и небольшом количестве лечебных учреждений, имеющих опыт владения методом. Международные и отечественные рекомендации содержат общие показания для В-В ЭКМО, однако вопрос оптимальных пороговых значений PaO_2/FiO_2 , параметров респираторной поддержки, тяжести органной дисфункции (SOFA), кислотно-основного состояния и времени начала В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 остаётся дискуссионным.

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. 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 исследования

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. Подчёркнута 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.

Методология и методы исследования

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включены клиничко-лабораторные и инструментальные данные 123 пациентов, госпитализированных в ОРИТ №7 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» (Центр ЭКМО) с тяжелой дыхательной недостаточностью вследствие COVID-19 в период с марта 2020 г по август 2022 г. Набор использованных методов исследования соответствует методологическому уровню обследования пациентов исследуемого профиля. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ $\geq 12,5$ суток, значение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 76,2$ 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.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается анализом достаточного объема актуальной научной литературы, применением системного подхода к исследуемой проблеме, а также использованием современных методов количественного и качественного анализа клинического материала. Обработка и интерпретация результатов осуществлены с применением современных статистических методов и программных средств. Полученные данные согласуются с результатами, представленными в отечественных и зарубежных источниках, что подтверждает их воспроизводимость и научную обоснованность. Научные положения, выводы и практические рекомендации подтверждены достоверными фактическими материалами и визуализированы с использованием таблиц, графиков и диаграмм.

Апробация и реализация 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 практическую работу и учебный процесс на кафедре анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы. Апробация

проведена на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 0300-04-04/7 от 17.02.2026 г).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 4 научные работы. Все научные издания рекомендованы ВАК при Министерстве науки и образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Настоящее диссертационное исследование от первоначального замысла до итоговых выводов выполнено автором самостоятельно. Диссертантом лично проведен анализ современного состояния проблемы, определены целевые ориентиры и задачи научной работы. Разработаны программа и методология исследования, осуществлен сбор клинического материала через непосредственное участие в обследовании пациентов и динамическое наблюдение в условиях реанимационного отделения. Весь массив полученных данных систематизирован и подвергнут комплексному анализу с последующей интерпретацией. На основании проведенного исследования автором сформулированы ключевые положения, выводы и практические рекомендации, составляющие научной новизны работы.

Объем и структура 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

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.

На основании медицинской документации (бумажные и электронные версии истории болезни КИС ОРБИТА, КИС ЕМИАС) оценивались следующие параметры:

1. Возраст, лет
2. Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$
3. Продолжительность проведения ЭКМО, сут
4. Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут
5. Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сут
6. Срок от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО, сут
7. Cstat после инициации В-В ЭКМО
8. PaCO_2 на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.
9. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт.ст.
10. pH на момент инициации В-В ЭКМО
11. Доза норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО, $\text{мкг}/\text{кг}/\text{мин}$

12. Длительность использования норадреналина в первые 28 суток В-В ЭКМО, сут
13. Медианный уровень альбумина в первые 28 суток В-В ЭКМО, г/л
14. Трансфузии свежезамороженной плазмы в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз
15. Трансфузии криопреципитата в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз
16. Трансфузии тромбоконцентрата в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз
17. Трансфузии эритроцитарной взвеси в первые 28 суток В-В ЭКМО, доз
18. Количество эпизодов септического шока за время проведения В-В ЭКМО
19. SOFA на момент инициации В-В ЭКМО
20. Максимальная производительность В-В ЭКМО, л/мин
21. Тромботические события с контуром ЭКМО, потребовавшие его замены
22. Кровотечения за время проведения В-В ЭКМО
23. Тромботические события с пациентом за время проведения В-В ЭКМО
24. ЗПТ по почечным показаниям за время проведения В-В ЭКМО
25. Септический шок за время проведения В-В ЭКМО
26. Использование методов экстракорпоральной детоксикации за время 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 значения PaO₂/FiO₂. Параметры анализа газов артериальной крови и биохимического анализа крови использовались при оценке органной дисфункции по шкале SOFA. Значение медианного уровня альбумина оценивалось по результатам ежедневного биохимического анализа цельной венозной крови. Значение статического легочного COMPLAINT 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 общепринятых критериев. 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 острого почечного повреждения (ОПП), требующего проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), всем пациентам инициировалась процедура в соответствии с критериями KDIGO. Отдельно фиксировались данные пациентов, которым проводились методы экстракорпоральной детоксикации в связи с септическим шоком (ЗПТ по внепочечным показаниям, селективная гемосорбция цитокинов, липополисахаридов итд). 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
- Внутричерепные/внутри мозговые 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

Статистическая обработка данных

Первым этапом являлся сравнительный анализ групп. Описательная статистика включала в себя основные показатели для характеристики выборок. Для уточнения применимости параметрического инструментария была проведена оценка соответствия распределения переменных нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. 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.

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).

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследуемых групп и сравнительный анализ

Критериям включения/исключения в исследовании соответствовало 123 пациента из 149 (Рисунок 2). Госпитальная летальность составила 87% (107/123) (Рисунок 1). Ведущей причиной летальности являлись инфекционные осложнения с развитием септического шока и полиорганная недостаточность. 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). Смена конфигурации контура ЭКМО была зарегистрирована только в группе умерших: 6 пациентам потребовалась конверсия в В-ВА конфигурацию в связи с развитием ПЖН; 14 пациентам потребовалась установка дополнительной дренажной канюли.

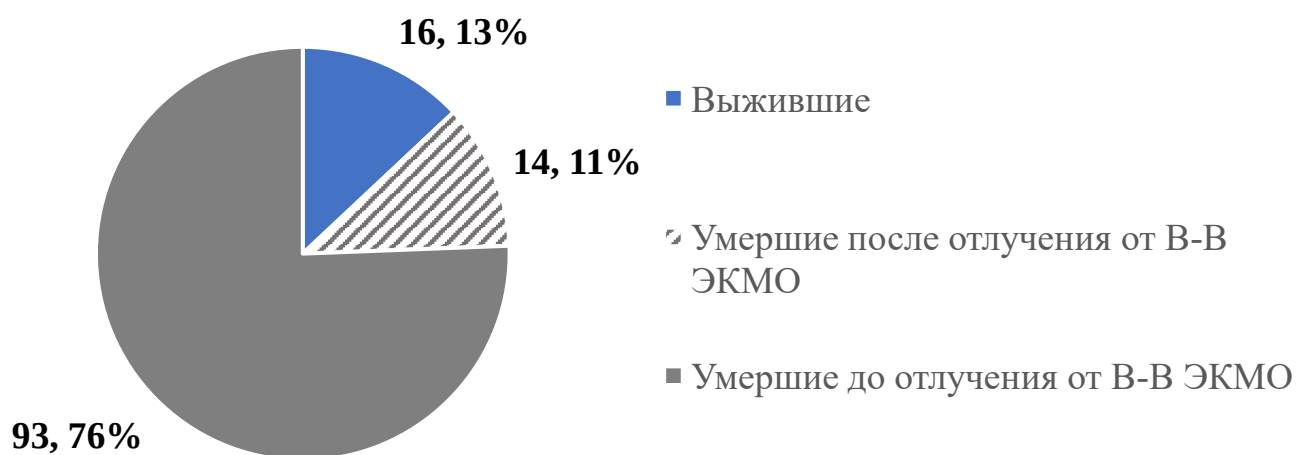


Рисунок 1 – Распределение 123 пациентов по клиническому исходу и факту отлучения от В-В ЭКМО

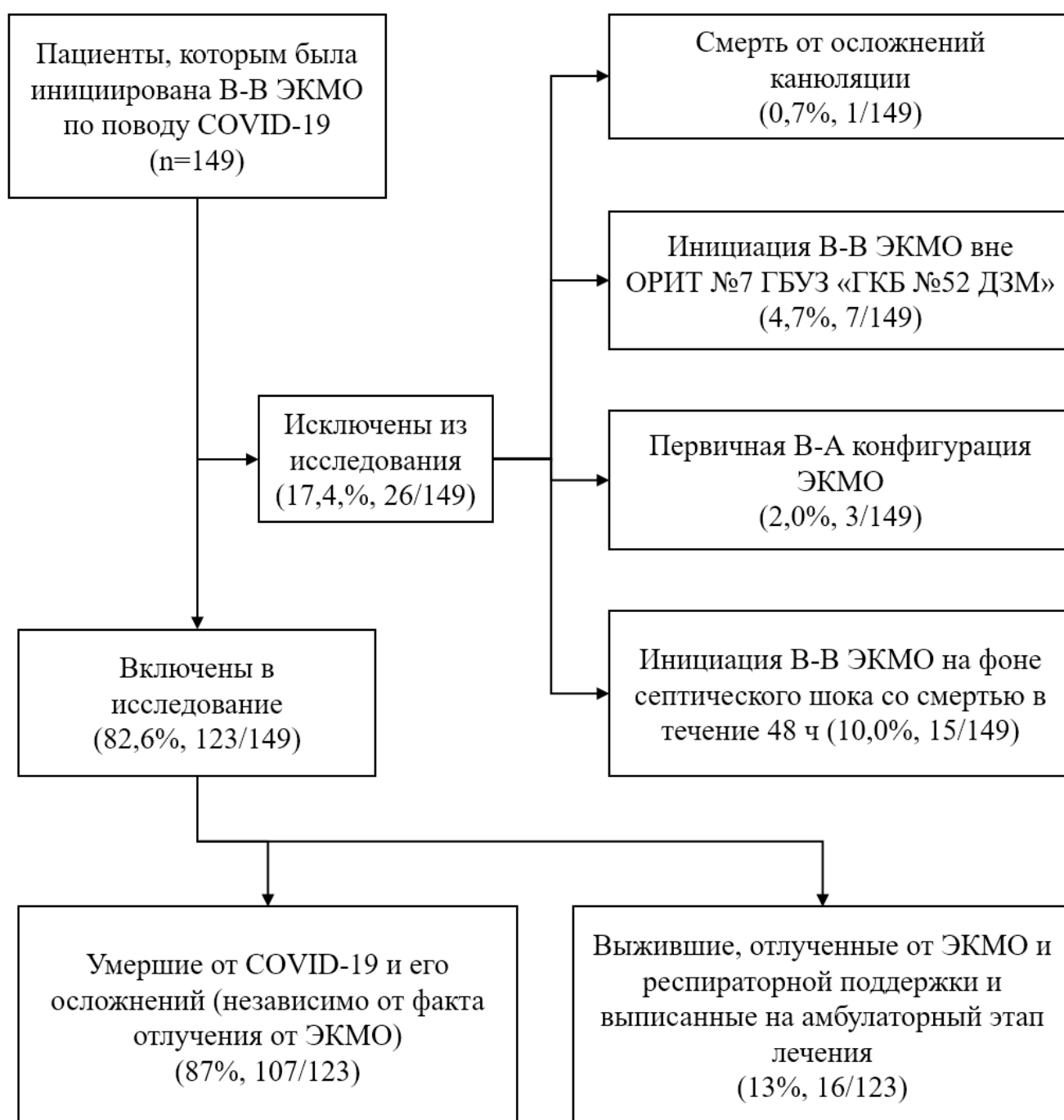


Рисунок 2 – Блок-схема отбора пациентов в исследование.

Характеристики выживших и умерших пациентов представлены в Таблицах 1-3.

Таблица 1 – Описательная статистика (количественные параметры)

Показатель	Умершие Me [Q1; Q3]	Выжившие Me [Q1; Q3]	p-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*
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 2 – 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 3 – 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 ($p < 0,05$).

Возраст умерших пациентов оказался достоверно выше, чем у выживших. Пациенты в группе выживших были переведены на ИВЛ, и, впоследствии, на В-В ЭКМО в более ранние сроки. Также у выживших пациентов отмечалась менее выраженная гиперкапния на момент инициации В-В ЭКМО, более высокие значения Cstat и меньшая максимальная производительность В-В ЭКМО в течение всего периода ее проведения. Умершим пациентам более длительно проводилась вазопрессорная поддержка норадреналином, а медианное значение уровня альбумина было выше у выживших. Выжившим пациентам было проведено меньшее число трансфузий тромбоконцентрата. Состояние умерших пациентов чаще осложнялось развитием септического шока, острой почечной недостаточности, требовавшей инициации ЗПТ, и чаще требовало проведения экстракорпоральных методов детоксикации. Остальные параметры не продемонстрировали статистически значимой взаимосвязи между группами.

Таблица 4 – 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]
PaO 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]
рН 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.

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 5.

Таблица 5 – Переменные в уравнении (многофакторный анализ)

Переменные уравнения	Значение коэффициента	СКО	Вальд	p -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]
РаО ₂ /FiО 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, СКО – среднеквадратичная ошибка.

Разработано решающее правило:

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

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

При $F(z) \geq 0,725$ вероятен летальный исход пациента. Тест Хосмера-Лемешева показал хорошее качество регрессионной модели ($p=0,999$). Данная модель визуализирована с помощью номограммы (Рисунок 3). Процент совокупной объясненной дисперсии по методу Нэйджелкерка достиг 63,2%. Показатель AUC ROC составил 0,952, что свидетельствует об отличном качестве модели (95% ДИ 0,909–0,995, $p < 0,001$).

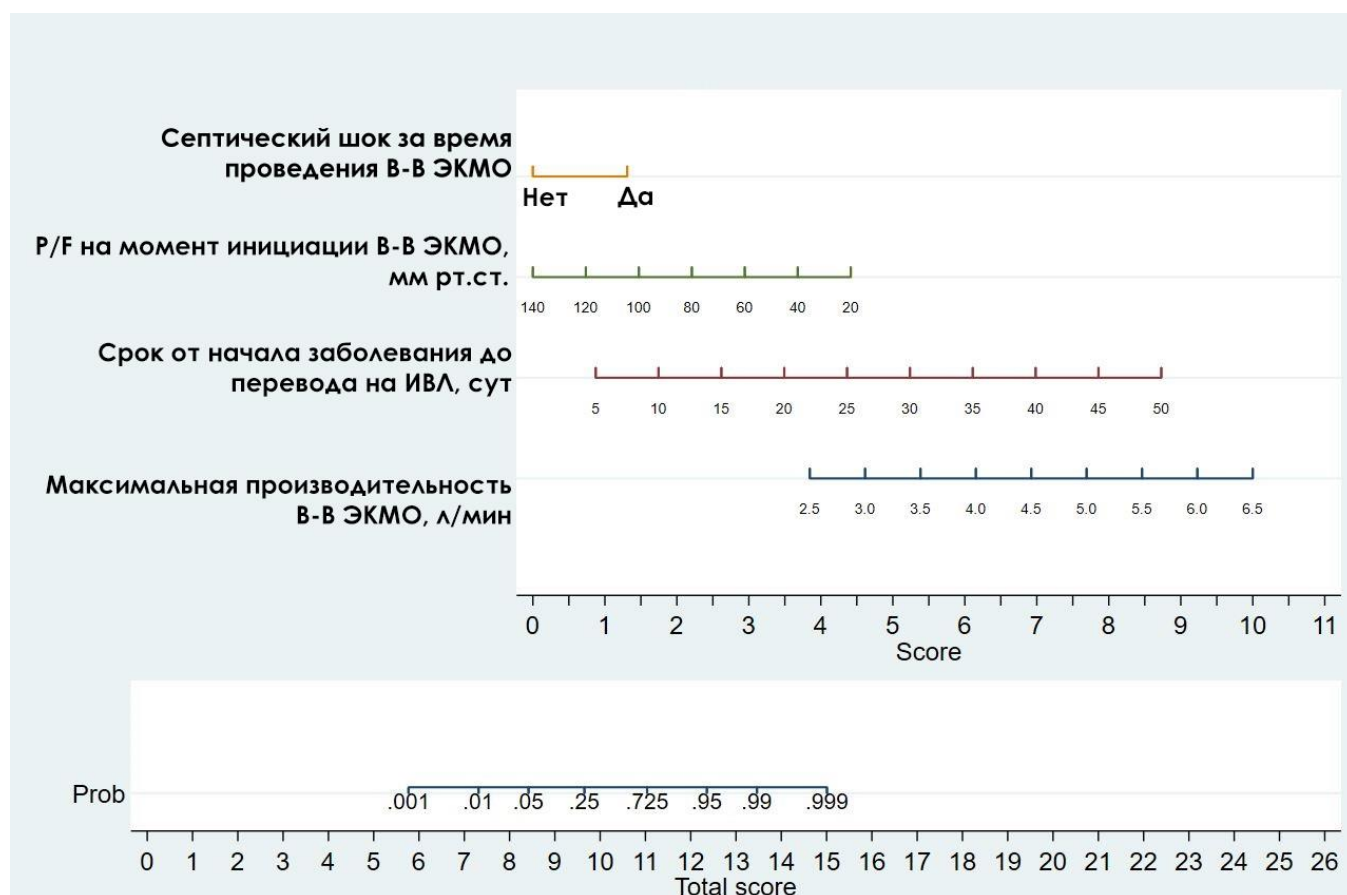


Рисунок 3 – Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, которым была инициирована В-В ЭКМО.

Чувствительность и специфичность прогноза составили 87,5% (95% ДИ 61,65–98,45) и 93,46% (95% ДИ 86,98–97,33) соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 66,67% (95% ДИ 48,84–80,73), отрицательного результата – 98,04% (95% ДИ 93,18–99,46); прогностическая точность составила 92,68% (95% ДИ 86,56–96,60). Модель может потенциально рассматриваться как решающее правило для определения вероятности летального исхода пациента

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)
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 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).

ВЫВОДЫ

1. Значение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 76,2$ 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 COMPLAINT 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 ОПП в связи с увеличением летальности при развитии почечной дисфункции, требующей ЗПТ.
6. В качестве дополнительного инструмента оценки риска летального исхода у пациентов с COVID-19, получающих В-В ЭКМО, рекомендовано использовать разработанную в исследовании прогностическую номограмму.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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.

Список использованных сокращений

В-В ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ – компьютерная томография

ОПП – острое почечное повреждение

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЖН – правожелудочковая недостаточность

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

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

РаСО₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

Микаелян Карен Артурович (Российская Федерация)
«Предикторы летальности при проведении В-В ЭКМО у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала серьёзным вызовом для современной медицины, сопровождаясь высокой частотой тяжёлых форм заболевания и значительной летальностью. Одним из наиболее грозных осложнений COVID-19 является ОРДС, нередко требующий проведения ИВЛ. При неэффективности протективной ИВЛ и вспомогательных методов респираторной поддержки методом выбора становится вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (В-В ЭКМО), позволяющая обеспечить адекватный газообмен и создать условия для восстановления функции лёгких. Несмотря на своё активное внедрение, применение В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 характеризуется высокой летальностью, что определяет необходимость выявления факторов неблагоприятного исхода и разработки инструментов прогнозирования.

Целью настоящего исследования являлось повышение эффективности лечения пациентов с тяжёлой формой COVID-19 с применением В-В ЭКМО путём выявления предикторов неблагоприятного исхода и построения прогностической модели госпитальной летальности. В ходе исследования был проведён комплексный анализ клинико-лабораторных, временных, демографических и антропометрических показателей, а также особенностей течения и осложнений ЭКМО. Использованы методы клинического наблюдения и статистического анализа, включая многофакторное регрессионное моделирование.

В результате исследования выявлены независимые факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью. К числу наиболее значимых предикторов отнесены развитие септического шока в период проведения В-В ЭКМО, значение индекса PaO_2/FiO_2 на момент её инициации, длительность интервала от начала заболевания до перевода на ИВЛ, а также максимальная производительность В-В ЭКМО. На основании выявленных факторов разработана прогностическая модель летального исхода, продемонстрировавшая высокую прогностическую точность.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о факторах, определяющих исход лечения пациентов с тяжёлым течением COVID-19 при использовании В-В ЭКМО. Практическая значимость исследования определяется возможностью применения разработанной прогностической модели для оценки риска летального исхода на этапе инициации В-В ЭКМО и в динамике интенсивной терапии, что способствует оптимизации отбора пациентов и повышению обоснованности клинических решений.

Karen A. Mikaelian (Russia)
«Predictors of mortality during V-V ECMO in patients with COVID-19»

The pandemic of the novel coronavirus infection (COVID-19) has posed a major challenge to modern medicine, being associated with a high incidence of severe disease and significant mortality. One of the most life-threatening complications of COVID-19 is acute respiratory distress syndrome (ARDS), which frequently requires invasive mechanical ventilation. In cases of failure of lung-protective ventilation strategies and adjunctive respiratory support methods, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) becomes the treatment of choice, enabling adequate gas exchange and providing conditions for lung function recovery. Despite the widespread implementation of this technology, hospital mortality among patients with COVID-19 receiving V-V ECMO remains high, emphasizing the need to identify predictors of adverse outcomes and to develop reliable prognostic tools.

The aim of the present study was to improve the effectiveness of treatment in patients with severe COVID-19 undergoing V-V ECMO by identifying predictors of unfavorable outcomes and developing a prognostic model of hospital mortality. The study included a comprehensive analysis of clinical and laboratory parameters, demographic and anthropometric characteristics, timing of key clinical decision-making, as well as features of the ECMO course and related complications. Clinical observation methods and statistical analysis were applied, including multivariate regression modeling.

The study identified independent factors associated with hospital mortality in patients with severe COVID-19 treated with V-V ECMO. The most significant predictors included the development of septic shock during ECMO support, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio at the time of ECMO initiation, the duration from disease onset to initiation of mechanical ventilation, and the maximum ECMO blood flow required to maintain target gas exchange parameters. Based on these variables, a prognostic model of mortality was developed, demonstrating high predictive accuracy.

The theoretical significance of the study lies in expanding current knowledge of factors influencing treatment outcomes in patients with severe COVID-19 receiving V-V ECMO. The practical significance is determined by the potential application of the proposed prognostic model for assessing mortality risk at the stage of ECMO initiation and during intensive care treatment, thereby optimizing patient selection and improving the rationale for clinical decision-making.