

Влияние фенотипов COVID-19-ассоциированной дизавтономии на эффективность вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации

Г.Е. Савков¹✉, С.С. Петриков¹, Н.В. Рыбалко¹, Л.Т. Хамидова¹, О.Ю. Маркатюк¹, Д.А. Лебедев¹, К.В. Киселев², Ю.Н. Врабий¹, Н.Э. Альтшулер³, К.А. Попугаев⁴

Отделение реанимации и интенсивной терапии

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ГКУ «Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения» ДЗМ

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр., д. 21, стр. 1

³ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Российская Федерация, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

⁴ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ

Российская Федерация, 119991, Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1

✉ Контактная информация: Савков Герман Евгеньевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ». Email: german.doctor@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что для пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характерно развитие COVID-19-ассоциированной дизавтономии (COVID-19-ДА). На данный момент нет исследований, посвященных изучению влияния этого феномена на течение и исходы заболевания у самой тяжелой когорты пациентов с COVID-19, а именно у пациентов с потребностью в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ ЭКМО).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния различных фенотипов COVID-19-ДА на параметры производительности и эффективности ВВ ЭКМО, показатели газообмена и гемодинамики у пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 20 пациентов – 12 женщин (60%) и 8 мужчин (40%) с COVID-19, которым проводили ВВ ЭКМО и суточное холтеровское мониторирование с оценкой спектральных параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР): низкочастотного компонента записи (LF), высокочастотного компонента записи (HF), отношения низкочастотного компонента записи к высокочастотному (LF/HF) на 1-е, 3-и и 5-е сутки проведения ВВ ЭКМО. На основании выявленных фенотипов COVID-19-ДА пациенты были разделены на три группы. Был проведен статистический анализ групп по параметрам газообмена, гемодинамики и производительности ВВ ЭКМО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень парциального давления углекислого газа в артериальной крови (раСО₂) при фенотипе с пониженным тонусом симпатического и высоким тонусом парасимпатического отдела вегетативной нервной системы – ВНС (пСвП) был статистически значимо выше, чем при фенотипе с нормальным тонусом симпатического и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС (нСвП) при равных параметрах производительности ВВ ЭКМО. Частота сердечных сокращений (ЧСС) при фенотипе нСвП была статистически значимо ниже, чем при фенотипе пСвП. Также при фенотипе пСвП было выявлено статистически значимое нарастание дыхательной дисфункции в динамике. Отлучение от ВВ ЭКМО при фенотипе нСвП было успешно в 50% случаев, тогда как при фенотипе пСвП отлучение от ВВ ЭКМО наблюдалось у 7,2% пациентов. Статистически значимых отличий в показателе летальности получено не было. Наиболее частой причиной смерти пациентов обеих групп был септический шок.

ВЫВОДЫ

Фенотип COVID-19-ДА, проявляющийся пониженным тонусом симпатического отдела и повышенным тонусом парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, приводит к низкой эффективности проводимой вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации, результатом чего у таких пациентов является ее статистически значимо более редкое прекращение.

Ключевые слова:

COVID-19, новая коронавирусная инфекция, дизавтономия, вегетативная нервная система, экстракорпоральная мембранная оксигенация

Ссылка для цитирования

Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Маркатюк О.Ю., Лебедев Д.А. и др. Влияние фенотипов COVID-19-ассоциированной дизавтономии на эффективность вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(4):614–624. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-614-624>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АГ — артериальная гипертензия
 ВВ ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ВНС — вегетативная нервная система
 ВПО — высокопоточная оксигенотерапия
 ВСР — вариабельность сердечного ритма
 ДА — дизапнономия
 ДД — дыхательная дисфункция
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КДО — конечный диастолический объем
 КОС — кислотно-основное состояние
 КСО — конечный систолический объем
 КТ — компьютерная томография
 МОК — минутный объем кровообращения
 НА — наибольшая дозировка вводимого норадреналина
 НПВ — нижняя полая вена
 нИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких
 нСвП — нормальный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы
 РДС — респираторный дистресс-синдром
 СД — сахарный диабет
 СШ — септический шок
 УО — ударный объем
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ФВ — фракция выброса
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЭКГ — электрокардиография
 Эхо-КГ — эхокардиография
 HF — высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма
 LF — низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма
 P/f — отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 года в городе Ухань Китайской Народной Республики произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая впоследствии вызвала пандемию. Наиболее частым и жизнеугрожающим осложнением COVID-19 является респираторный дистресс-синдром (РДС) [1]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, при развитии у пациента с COVID-19 РДС с рефрактерными нарушениями газообмена необходимо рассмотреть целесообразность использования вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ ЭКМО) [2].

Гемодинамические нарушения, характерные для таких пациентов, имеют принципиальное значение при ВВ ЭКМО, поскольку они могут стать непосредственной причиной несоответствия собственного и искусственного минутного объема кровообращения (МОК) и приводить к неадекватному газообмену в ходе процедуры [3, 4]. Одной из вероятных причин гемодинамических нарушений, в частности рефрактерной тахикардии, может быть дисбаланс симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы (ВНС), или дизапнономия (ДА) [5].

Несмотря на большое количество работ, изучающих COVID-19-ассоциированную дизапнономию (COVID-19-ДА), на данный момент нет исследований, посвященных оценке влияния этого феномена на течение и исходы заболевания у самой тяжелой когорты пациентов с COVID-19, а именно у пациентов с потребностью в проведении ВВ ЭКМО. Наше исследование посвящено этой проблеме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Цель исследования заключалась в оценке влияния фенотипов COVID-19-ДА на параметры производительности и эффективность ВВ ЭКМО и показатели центральной гемодинамики у пациентов с COVID-19.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- подтвержденный диагноз COVID-19;
- РДС с рефрактерными нарушениями газообмена;
- необходимость проведения ВВ ЭКМО.

Критериями исключения являлись:

- угнетение уровня бодрствования до атонической комы;

- наличие постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции/трепетания предсердий;
- наличие синоатриальных блокад, синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярных блокад;
- наличие желудочковой экстрасистолы высоких градаций по Лауну (IVa, IVб, V);
- наличие искусственного водителя ритма;
- наличие ДА, диагностированной до развития COVID-19.

Все пациенты получали весь необходимый комплекс медицинской помощи в соответствии с актуальными на момент лечения временными методическими рекомендациями Минздрава РФ [6]. Показаниями к началу ВВ ЭКМО являлось соотношение P/f менее 150 мм рт.ст. или pH менее 7,20 и парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ($p\text{aCO}_2$) более 80 мм рт.ст. в течение более 6 часов [7].

Противопоказаниями к проведению процедуры ВВ ЭКМО являлись [7]:

- возраст пациента более 70 лет;
- длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) до начала ВВ ЭКМО более 10 суток;
- невозможность канюляции центральной вены;
- противопоказания к использованию антикоагулянтной терапии;
- сопутствующие неизлечимые заболевания в терминальной стадии.

Для проведения ВВ ЭКМО производили канюляцию внутренней яремной и бедренной вены канюлами размером 15–23 Fr и 21–25 Fr соответственно, использовали аппараты *Stockert (Sorin, США)*, *Cardiohelp (Maquet, Германия)*, *Rotaflow (Maquet, Германия)*, *DeltaStream (Medos, Германия)*. Процедуру считали эффективной при достижении нормооксии, нормальной сатурации артериальной крови (SpO_2) и нормокапнии.

Пациентам при поступлении выполняли компьютерную томографию (КТ) легких при помощи томографа *Aquilion Prime (Toshiba, Япония)*. В ходе исследования фиксировали параметры и общую длительность респираторной поддержки, которую проводили всем пациентам с дыхательной дисфункцией (ДД) при помощи аппаратов *SV300 (Mindray, Китай)*. Всем пациентам проводили постоянный мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления, SpO_2 методом пульсоксиметрии при помо-

щи прикроватных мониторов CARESCAPE B650 (GE, США). Исследование кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови проводили при помощи анализатора ABL 800 (RADIOMETER, Дания). В исследование включались наихудшие показатели КОС. Все вышеперечисленные показатели фиксировали в 1-е, 3-и и 5-е сутки ВВ ЭКМО (I, II и III исследовательские точки соответственно).

Оценку сократительной способности миокарда и волемического статуса проводили в 1-е сутки ВВ ЭКМО с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) аппаратом MyLab 70 (Esaote, Италия). Критериями гиповолемии являлись уменьшение конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка менее 56 мл и уменьшение диаметра нижней полой вены (НПВ) менее 15 миллиметров [8]. При подозрении на развитие COVID-19-ДА пациентам проводили внутривенное или пероральное введение бета-блокаторов и продленную внутривенную инфузию дексметомидина в дозе 0,7–1,4 мкг/кг/час, согласно концепции «декатехоламинизации» [9].

Фиксировали все развивающиеся осложнения, факт отлучения от ВВ ЭКМО и ее продолжительность, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и институте, исходы заболевания. Диагноз «Сепсис» устанавливали при наличии источника бактериальной инфекции и прогрессировании органной дисфункции с увеличением оценки по шкале SOFA на 2 и более баллов [10]. Диагноз «Септический шок» (СШ) устанавливали при развитии на фоне сепсиса артериальной гипотензии с потребностью во введении вазопрессоров [10]. Диагноз «Геморрагический шок» устанавливали при развитии у пациента на фоне кровотечения нестабильной гемодинамики, требующей введения препаратов вазопрессорного действия [11]. Диагноз «Кардиогенный шок» устанавливали при развитии у пациента на фоне левожелудочковой, правожелудочковой или бивентрикулярной дисфункции нестабильной гемодинамики, сопровождающейся критическим снижением доставки кислорода тканям и органам с развитием их гипоперфузии и необходимостью введения препаратов инотропного и вазопрессорного действия [12].

С целью диагностики COVID-19-ДА и верификации ее фенотипа проводили ЭКГ-мониторирование по Холтеру аппаратом CardioMem CM 3000 (GE, США) с оценкой спектральных параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР): низкочастотного компонента (LF), высокочастотного компонента (HF), отношения низкочастотного компонента к высокочастотному (LF/HF) в течение 24 часов в 1-е сутки проведения процедуры ВВ ЭКМО (I исследовательская точка). Критериями COVID-19-ДА считали снижение LF/HF менее 2,28 или его увеличение более 6,94. Критерием преобладающего тонуса симпатического отдела ВНС считали увеличение LF/HF более 6,94. Критерием преобладающего тонуса парасимпатического отдела ВНС считали снижение LF/HF менее 2,28. Критерием пониженного тонуса симпатического отдела ВНС являлось снижение LF менее 15%, а повышенного — повышение LF более 40%. Критерием пониженного тонуса парасимпатического отдела ВНС являлось снижение HF менее 15%, а повышенного — повышение HF более 25%. Вышеперечисленные референсные значения основаны на результатах ранее проведенных исследований [13–15].

Статистический анализ данных осуществляли при помощи программы “Statistica 12” компании “StatSoft”. Сравнительный анализ групп по количественным признакам проводился при помощи метода Манна–Уитни. Сравнение качественных признаков между группами проводилось с помощью точного критерия Фишера, сравнение параметров внутри групп (зависимые параметры) — критерием Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы, нижнего (1-го) и верхнего (3-го) квартилей — Median (Lower Quartile; Upper Quartile) Me (Q1; Q3). Результат исследования считали значимым при достижении $p < 0,05$.

Исследование проводили на базе инфекционного стационара Института им. Н.В. Склифосовского. В исследование вошли 20 пациентов, поступивших в Институт в период с сентября 2021 по февраль

Таблица 1

Общая характеристика пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, до начала ВВ ЭКМО

Table 1

General characteristics of patients upon admission to the intensive care unit, before the start of venovenous extracorporeal membrane oxygenation

Демографические показатели	
Возраст, лет	55,00 (38,25; 60,00)
Пол	
Мужской, n (%)	8 (40)
Женский, n (%)	12 (60)
Сопутствующие заболевания	
АГ, n (%)	13 (65)
СД, n (%)	3 (15)
ХСН, n (%)	2 (10)
Общие данные	
Сутки от начала заболевания до поступления	14,50 (11,00; 25,00)
Сутки от поступления до начала ВВ ЭКМО	1,50 (1,00; 3,00)
Сутки от начала заболевания до начала ВВ ЭКМО	17,50 (15,00; 28,75)
Респираторная поддержка при поступлении	
ВПО/НИВЛ, n (%)	9 (45)
ИВЛ, n (%)	11 (55)
Параметры газообмена при поступлении (на фоне респираторной поддержки)	
P/f	92,00 (62,75; 110,00)
SpO_2 , %	94,00 (89,25; 96,00)
Степень повреждения легких по данным КТ при поступлении	
КТ-3, n (%)	4 (20)
КТ-4, n (%)	16 (80)
Осложнения до начала ВВ ЭКМО	
Бактериальное воспаление, n (%)	11 (55)
Сепсис, n (%)	3 (15)
СШ, n (%)	1 (5)

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ВВ ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ВПО — высокопоточная оксигенотерапия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; СД — сахарный диабет; СШ — септический шок; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; P/f — отношение парциального давления кислорода артериальной крови к концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси; SpO_2 — насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии

Notes: АГ — arterial hypertension; ВВ ЭКМО — venovenous extracorporeal membrane oxygenation; ВПО — high flow oxygen therapy; ИВЛ — mechanical ventilation; КТ — computed tomography; НИВЛ — non-invasive mechanical ventilation; СД — diabetes mellitus; СШ — septic shock; ХСН — chronic heart failure; P/f — the ratio of the partial pressure of oxygen in arterial blood to the oxygen concentration in the inhaled gas mixture; SpO_2 — arterial blood oxygen saturation according to pulse oximetry data

2022 года с диагнозом «COVID-19, осложненный острым респираторным дистресс-синдромом». Всем пациентам проводили ВВ ЭКМО. Средний возраст пациентов составил 55 (38,25; 60,00) лет. Из 20 пациентов было 8 мужчин (40%) и 12 женщин (60%). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

COVID-19-ДА была диагностирована во всех наблюдениях. Медиана LF/HF составила 0,1 (0,04; 0,23), что свидетельствует о выраженном преобладании парасимпатического отдела над симпатическим отделом ВНС во всех представленных наблюдениях. В зависимости от тонуса симпатического и парасимпатического

Таблица 2

Общая характеристика пациентов групп I и II

Table 2

General characteristics of patients in Groups I and II

Показатели	Группы пациентов		p
	I (фенотип нСвП, $n=4$)	II (фенотип пСвП, $n=14$)	
Демографические показатели			
Возраст, лет	46,50 (37,50; 58,50)	57,50 (40,20; 62,00)	0,3
Пол			
Мужской, n (%)	1 (25)	6 (42,8)	0,7
Женский, n (%)	3 (75)	8 (57,2)	0,7
Сутки от начала заболевания до начала ВВ ЭКМО, сут	14,00 (7,75; 21,00)	19,00 (15,00; 33,25)	0,2
Сопутствующая патология			
Артериальная гипертензия, n (%)	3 (75)	10 (71,4)	0,1
Сахарный диабет, n (%)	1 (25)	2 (14,2)	0,5
ХСН, n (%)	0	2 (14,2)	0,6
Респираторная поддержка при поступлении			
ВПО/НИВЛ, n (%)	2 (50)	6 (42,8)	0,3
ИВЛ, n (%)	2 (50)	8 (57,2)	0,3
Респираторная поддержка на момент начала ВВ ЭКМО			
ВПО/НИВЛ, n (%)	0	2 (14,2)	0,4
ИВЛ, n (%)	4 (100)	12 (85,7)	0,4
Параметры газообмена при поступлении (на фоне респираторной поддержки)			
Pf	97,00 (52,75; 256,75)	92,00 (68,25; 110,25)	0,9
SpO_2 , %	95,00 (76,75; 96,75)	94,00 (88,75; 96,50)	0,9
Степень повреждения легких по данным компьютерной томографии			
КТ-3, n (%)	2 (50)	1 (7,1)	0,08
КТ-4, n (%)	2 (50)	13 (92,9)	0,08
Осложнения до начала ВВ ЭКМО			
Бактериальное воспаление, n (%)	2 (50)	3 (21,4)	0,2
Сепсис, n (%)	2 (50)	3 (21,4)	0,2
Септический шок, n (%)	1 (25)	3 (21,4)	0,8

Примечания: ВВ ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ВПО — высокопоточная оксигенотерапия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография; НПО — низкочастотная оксигенотерапия; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; нСвП — нормальный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; ХСН — хроническая сердечная недостаточность
Notes: ВВ ЭКМО — venovenous extracorporeal membrane oxygenation; ВПО — high flow oxygen therapy; ИВЛ — mechanical ventilation; КТ — computed tomography; НПО — low flow oxygen therapy; НИВЛ — non-invasive mechanical ventilation; нСвП — normal tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; пСвП — decreased tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; ХСН — chronic heart failure

кого отдела ВНС пациенты были разделены на три группы в соответствии с фенотипами COVID-19-ДА. Группа I (фенотип нСвП) — фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела, высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС ($n=4$; 20%); группа II (фенотип пСвП) — фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела, высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС ($n=14$; 70%); группа III (фенотип пСнП) — фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела, нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС ($n=2$; 10%). Группа III была исключена из дальнейшей интерпретации полученных результатов в связи с ее малочисленностью. Группы I и II статистически значимо не отличались по возрасту, полу, тяжести состояния при поступлении и на момент начала ВВ ЭКМО, наличию сопутствующей патологии (табл. 2). Сравнительный анализ параметров вариабельности сердечного ритма (BCP) пациентов группы I и II представлен в табл. 3.

Результаты межгрупповых отличий по частоте использования бета-блокаторов и комбинации бета-блокаторов с дексметомидином приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, группы статистически значимо не отличались по частоте использования вышеперечисленных препаратов. Это свидетельствует о том, что данные препараты не повлияли на фенотип COVID-19-ДА и, следовательно, на обоснованность разделения пациентов на группы.

Было оценено влияние фенотипов COVID-19-ДА на показатели газообмена и гемодинамики при проведении ВВ ЭКМО, а также на параметры ее производительности (табл. 5).

Как видно из табл. 5, ЧСС в I точке (86,50 (79,75; 97,25) и 74,00 (65,00; 82,25), $p=0,04$) и $PaCO_2$ во II точке исследования (37,50 (35,00; 44,00) и 34,25 (31,00; 34,87), $p=0,01$) были статистически значимо выше при фенотипе пСвП, чем при фенотипе нСвП. Также обращает на себя внимание, что ЧСС во II и в III точке была выше при фенотипе пСвП, однако эти отличия не достигли уровня статистической значимости. При этом, как указано выше, у пациентов обеих групп частота исполь-

Таблица 3

Сравнительный анализ параметров вариабельности сердечного ритма в группах I и II

Table 3

Comparative analysis of heart rate variability parameters in Groups I and II

Показатели	Группы пациентов		p
	I (фенотип нСвП, $n=4$)	II (фенотип пСвП, $n=14$)	
LF , %	24,67 (17,55; 31,24)	5,30 (2,06; 7,52)	0,001
HF , %	54,42 (36,54; 57,14)	56,00 (41,96; 74,20)	0,6
LF/HF	0,47 (0,43; 0,58)	0,09 (0,03; 0,12)	0,001

Примечания: нСвП — нормальный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; HF — высокочастотный компонент записи (15–25%); LF — низкочастотный компонент записи (15–40%); LF/HF — отношение низкочастотного компонента записи к высокочастотному (2,28–6,94)

Notes: нСвП — normal tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; пСвП — decreased tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; HF — high-frequency component of the recording (15–25%); LF — low-frequency component of the recording (15–40%); LF/HF — ratio of the low-frequency component of the recording to the high-frequency one (2.28–6.94)

Таблица 4

Использование бета-блокаторов и комбинации бета-блокаторов и дексмететомидина

Table 4

Use of beta blockers, and the combination of beta blockers and dexmedetomidine

Показатели	Группы пациентов		p
	I (фенотип нСвП, n=4)	II (фенотип пСвП, n=14)	
Использование бета-блокаторов, n (%)	2 (50)	8 (57,1)	0,8
Использование бета-блокаторов и дексмететомидина, n (%)	2 (50)	5 (35,7)	0,6

Примечания: нСвП — нормальный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы

Notes: нСвП — normal tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; пСвП — decreased tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system

Таблица 5

Сравнение групп по показателям гемодинамики, параметрам эффективности и производительности ВВ ЭКМО

Table 5

Comparison of the groups according to hemodynamic status, effectiveness and performance of venovenous extracorporeal membrane oxygenation

Показатели	Группы пациентов		p
	I (фенотип нСвП, n=4)	II (фенотип пСвП, n=14)	
Исследовательская точка I (1-е сутки проведения ЭКМО, n=18)			
Параметры газообмена			
PaO ₂ , мм рт.ст.	87,00 (65,50; 92,00)	72,50 (65,50; 83,00)	0,3
PaCO ₂ , мм рт.ст.	34,50 (31,37; 50,00)	37,90 (35,00; 42,25)	0,3
SpO ₂ , %	96,50 (91,50; 97,00)	94,00 (92,25; 96,00)	0,2
P/f	151,50 (89,25; 203,25)	111,50 (94,50; 139,00)	0,3
FiO ₂ , %	57,50 (45,00; 77,50)	65,00 (55,00; 80,00)	0,3
Параметры ВВ ЭКМО			
Поток O ₂ в оксигенатор ВВ ЭКМО, л/мин	4,00 (3,00; 6,50)	5,00 (3,00; 7,25)	0,7
Производительность ВВ ЭКМО, мл/кг/мин	32,19 (22,16; 45,74)	30,89 (26,58; 39,34)	0,9
Параметры гемодинамики			
ЧСС, уд./мин	74,00 (65,00; 82,25)	86,50 (79,75; 97,25)	0,04
СрАД, мм рт.ст.	97,50 (85,13; 134,63)	93,25 (87,38; 103,63)	0,5
НА, нг/кг/мин	235,00 (117,50; 322,50)	225,00 (137,50; 400,00)	0,6
Исследовательская точка II (3-и сутки проведения ЭКМО, n=18)			
Параметры газообмена			
PaO ₂ , мм рт.ст.	71,50 (64,25; 92,25)	71,50 (61,50; 77,75)	0,7
PaCO ₂ , мм рт.ст.	34,25 (31,00; 34,87)	37,50 (35,00; 44,00)	0,01
SpO ₂ , %	94,00 (93,00; 97,25)	94,00 (88,50; 95,25)	0,4
P/f	151,50 (116,50; 171,50)	111,00 (78,00; 168,75)	0,3
FiO ₂ , %	50,00 (45,00; 62,50)	60,00 (48,75; 82,50)	0,3
Параметры ВВ ЭКМО			
Поток O ₂ в оксигенатор ВВ ЭКМО, л/мин	5,00 (3,00; 7,00)	5,00 (3,75; 7,00)	0,8
Производительность ВВ ЭКМО, мл/кг/мин	32,19 (22,16; 45,74)	31,77 (26,14; 44,30)	0,8
Параметры гемодинамики			
ЧСС, уд./мин	75,00 (64,50; 82,25)	85,00 (75,00; 96,25)	0,1
СрАД, мм рт.ст.	100,00 (93,13; 125,63)	100,50 (88,13; 109,75)	0,8
НА, нг/кг/мин	285,00 (117,50; 400,00)	330,00 (225,00; 650,00)	0,4

Окончание таблицы 5

End of table 5

Показатели	Группы пациентов		p
	I (фенотип нСвП, n=4)	II (фенотип пСвП, n=14)	
Исследовательская точка III (5-е сутки проведения ЭКМО, n=18)			
Параметры газообмена			
PaO ₂ , мм рт.ст.	71,50 (53,00; 80,25)	59,50 (53,75; 75,50)	0,5
PaCO ₂ , мм рт.ст.	34,50 (34,00; 38,00)	38,50 (32,50; 41,25)	0,4
SpO ₂ , %	93,00 (84,25; 95,75)	89,50 (86,50; 95,00)	0,5
P/f	120,00 (77,75; 178,00)	78,00 (63,50; 146,25)	0,2
FiO ₂ , %	60,00 (45,00; 67,50)	77,50 (50,00; 86,25)	0,1
Параметры ВВ ЭКМО			
Поток O ₂ в оксигенатор ВВ ЭКМО, л/мин	4,00 (1,50; 6,50)	7,00 (3,75; 12,00)	0,1
Производительность ВВ ЭКМО, мл/кг/мин	34,85 (22,16; 39,57)	35,05 (29,95; 57,72)	0,5
Параметры гемодинамики			
ЧСС, уд./мин	63,50 (54,50; 86,00)	84,50 (68,00; 102,25)	0,06
СрАД, мм рт.ст.	104,00 (91,63; 125,75)	94,00 (83,25; 108,75)	0,3
НА, нг/кг/мин	400,00 (400,00; 400,00)	350,00 (237,50; 1075,00)	0,9

Примечания: ВВ ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация; НА — наибольшая дозировка вводимого норадреналина; нСвП — нормальный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; СрАД — наименьшее среднее артериальное давление в течение суток; ЧСС — частота сердечных сокращений; FiO₂ — концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; O₂ — кислород; P/f — отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси; paO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; paCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SpO₂ — насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии

Notes: ВВ ЭКМО — venovenous extracorporeal membrane oxygenation; НА — the highest dosage of norepinephrine administered; нСвП — normal tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; пСвП — decreased tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; СрАД — the lowest average arterial pressure during the day; ЧСС — heart rate; FiO₂ — concentration of oxygen in the inhaled gas mixture; O₂ — oxygen; P/f — the ratio of the partial pressure of oxygen in arterial blood to the concentration of oxygen in the inhaled gas mixture; paO₂ — partial pressure of oxygen in arterial blood; paCO₂ — partial pressure of carbon dioxide in arterial blood; SpO₂ — arterial blood oxygen saturation according to pulse oximetry data

зования бета-блокаторов статистически значимо не отличалась, что указывает на отсутствие влияния этих препаратов на разницу в ЧСС. Различия между значениями прочих исследуемых параметров также не были статистически значимыми.

В табл. 6 приведен сравнительный межгрупповой анализ показателей сократительной способности миокарда и волемического статуса в I исследовательской точке.

Как видно из табл. 6, по показателям ЭхоКГ и волемического статуса группы статистически значимо не отличались.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов группы I в динамике показатели газообмена, производительности ВВ ЭКМО и гемодинамики статистически значимо не изменялись. В табл. 7 представлена динамика статистически значимо отличавшихся показателей газообмена и производительности ВВ ЭКМО в группе II.

Как видно из табл. 7, при фенотипе пСвП было выявлено прогрессирование ДД в виде статистически значимого снижения P/f (111,00 (Q1; Q3: 78,00; 168,75) и 78,00 (Q1; Q3: 63,50; 146,25); p=0,02), увеличения FiO₂ (60,00 (Q1; Q3: 48,75; 82,50) и 77,50 (Q1; Q3: 50,00; 86,25); p=0,04) и потока кислорода в контур ЭКМО (5,00

Таблица 6

Сравнение групп по параметрам эхокардиографии

Table 6

Comparison of the groups by echocardiography parameters

Показатели	Группы пациентов		p
	Группа I (фенотип нСвП, n=4)	Группа II (фенотип пСвП, n=14)	
ФВ ЛЖ, %	58,50 (52,75; 68,75)	62,50 (53,00; 66,25)	0,5
КДО ЛЖ, мл	109,50 (100,75; 149,00)	104,50 (95,50; 112,50)	0,5
КСО ЛЖ, мл	44,50 (32,75; 66,00)	39,00 (33,50; 48,50)	0,6
УО ЛЖ, мл	74,00 (57,25; 84,75)	68,00 (60,75; 73,50)	0,2
Диаметр НПВ менее 15 мм, n (%)	1 (25)	6 (42,8)	0,5

Примечание: КДО — конечный диастолический объем левого желудочка (55–149 мл); КСО — конечный систолический объем левого желудочка (18–40 мл); НПВ — нижняя полая вена; нСвП — нормальный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; УО — ударный объем левого желудочка (50–70 мл); ФВ — фракция выброса левого желудочка (55–65%)
 Notes: КДО — left ventricular end-diastolic volume (55–149 ml); КСО — left ventricular end-systolic volume (18–40 ml); НПВ — inferior vena cava; нСвП — normal tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; пСвП — decreased tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; УО — left ventricular stroke volume (50–70 ml); ФВ — left ventricular ejection fraction (55–65%)

Таблица 7

Динамика показателей газообмена и параметров производительности ВВ ЭКМО в группе II (фенотип пСвП)

Table 7

Dynamics of gas exchange and VV ECMO performance parameters in Group II (IshP phenotype)

Показатели	Этапы исследования			Статистическая значимость отличий	
	I точка (n=14)	II точка (n=14)	III точка (n=14)	p ₁	p ₂
Параметры газообмена					
P/f	111,50 (94,50; 139,00)	111,00 (78,00; 168,75)	78,00 (63,50; 146,25)	0,5	0,02
FiO ₂ , %	65,00 (55,00; 80,00)	60,00 (48,75; 82,50)	77,50 (50,00; 86,25)	0,07	0,04
Параметры ВВ ЭКМО					
Поток O ₂ ВВ ЭКМО, л/мин	5,00 (3,00; 7,25)	5,00 (3,75; 7,00)	7,00 (3,75; 12,00)	0,2	0,05

Примечания: p₁ — внутригрупповая статистическая значимость отличий показателей в I и II исследовательских точках; p₂ — внутригрупповая статистическая значимость отличий показателей во II и III исследовательских точках. ВВ ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация; НА — наибольшая дозировка вводимого норадреналина; пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; FiO₂ — концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; O₂ — кислород; P/f — отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси
 Notes: p₁ — intragroup statistical significance of differences in indicators at research points I and II; p₂ — intragroup statistical significance of differences in indicators at research points II and III; ВВ ЭКМО — venovenous extracorporeal membrane oxygenation; НА — the highest dosage of norepinephrine administered; пСвП — decreased tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; FiO₂ — concentration of oxygen in the inhaled gas mixture; O₂ — oxygen; P/f — the ratio of the partial pressure of oxygen in arterial blood to the concentration of oxygen in the inhaled gas mixture

(3,75; 7,00) и 7,00 (3,75; 12,00); p=0,05) к исследовательской точке III. Статистически значимых внутригрупповых отличий параметров гемодинамики в группе II выявлено не было.

В табл. 8 приведены данные о длительности респираторной поддержки и ВВ ЭКМО, а также структуре осложнений во время проведения ВВ ЭКМО и исходах.

Таблица 8

Длительность ИВЛ, ВВ ЭКМО, структура осложнений, исходы

Table 8

Mechanical ventilation and VV ECMO duration, structure of complications, VV ECMO and disease outcomes

Показатели	Группы пациентов		p
	I (фенотип нСвП, n=4)	II (фенотип пСвП, n=14)	
Осложнения			
Бактериальная инфекция, n (%)	4 (100)	13 (92,8)	0,5
Сепсис, n (%)	3 (75)	11 (78,5)	0,8
Септический шок, n (%)	3 (75)	11 (78,5)	0,8
Геморрагические осложнения, n (%)	1 (25)	7 (50)	0,3
Тромботические осложнения, n (%)	1 (25)	2 (14,2)	0,6
Исходы			
Длительность ИВЛ, сутки	20,50 (6,00; 35,00)	11,00 (6,75; 13,25)	0,7
Длительность ВВ ЭКМО, сутки	6,00 (6,00; 7,50)	8,50 (5,00; 12,25)	0,2
В ОРИТ, сут	16,50 (8,00; 32,50)	12,00 (7,75; 16,50)	0,6
В НИИ, сут	21,50 (8,00; 35,00)	12,00 (7,75; 16,50)	0,5
Отлучение от ВВ ЭКМО, n (%)	2 (50)	1 (7,2)	0,04
Выжили, n (%)	0	1 (7,2)	0,5
Умерли, n (%)	4 (100)	13 (92,8)	0,5
Причины смертельного исхода			
Септический шок, n (%)	3 (75)	10 (71,4)	0,9
Геморрагический шок, n (%)	1 (25)	2 (14,2)	0,6
Кардиогенный шок, n (%)	0	1 (7,2)	0,5

Примечание: ВВ ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; НИИ — НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; нСвП — нормальный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; пСвП — пониженный тонус симпатического отдела и высокий тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы
 Notes: ВВ ЭКМО — venovenous extracorporeal membrane oxygenation; ИВЛ — mechanical ventilation; НИИ — N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; нСвП — normal tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system; ОРИТ — Department of Resuscitation and Intensive Care; пСвП — decreased tone of the sympathetic division and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system

Как видно из табл. 8, частота развития осложнений, а также длительность ИВЛ, ВВ ЭКМО, пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом статистически значимо не отличались. Статистически значимые отличия были получены при сравнении результатов процедуры ВВ ЭКМО. При фенотипе нСвП отлучение от ВВ ЭКМО было успешным в 50% случаев, тогда как при фенотипе пСвП это наблюдалось только у 7,2% пациентов (p=0,04). Статистически значимых отличий в показателе летальности получено не было (p=0,5). Наиболее частой причиной смерти пациентов обеих групп был СШ (75% и 71,4%; p=0,9).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленной работе из 20 пациентов с COVID-19, потребовавших применения ВВ ЭКМО, смертельный исход развился у 19 больных. Летальность составила 95%. Это чрезвычайно важный показатель, требующий обсуждения и интерпретации. На Институт им. Н.В. Склифосовского во время пандемии были возложены функции экспертного ЭКМО-центра, куда

маршрутизировали пациентов из других инфекционных стационаров специально для проведения ЭКМО. Это означает, что в Институт поступали пациенты, находившиеся в крайне тяжелом и декомпенсированном состоянии, что отчасти объясняет такую высокую летальность. Вместе с тем литературные данные свидетельствуют о том, что летальность при проведении ВВ ЭКМО пациентам с COVID-19-ассоциированным РДС существенно выше по сравнению с результатами ВВ ЭКМО, проводимой у пациентов с РДС другой этиологии [16].

По данным литературы, ВВ ЭКМО при COVID-19-ассоциированном РДС отличаются две особенности: (1) низкая эффективность ВВ ЭКМО, проявляющаяся гипоксемией на фоне адекватной производительности ВВ ЭКМО; (2) длительность ВВ ЭКМО, существенно превышающая длительность ВВ ЭКМО при ОРДС другой этиологии [16]. При этом во время проведения процедуры ВВ ЭКМО развиваются осложнения, приводящие к смертельному исходу, в то время как их ранняя профилактика и своевременное устранение гипотетически может привести к уменьшению летальности у этой категории пациентов.

Представленное исследование посвящено изучению влияния дисбаланса ВНС, то есть COVID-19-ДА, на результаты ВВ ЭКМО у пациентов с COVID-19. В ходе проведенного исследования было выявлено, что для пациентов с COVID-19 и потребностью в проведении ВВ ЭКМО характерна COVID-19-ДА с преобладающим тонусом парасимпатического отдела ВНС, которая развивается в 100% случаев. При этом COVID-19-ДА характеризуется тремя фенотипами, различающимися тонусом разных отделов ВНС.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что фенотип нСвП не влиял ни на эффективность, ни на производительность ВВ ЭКМО. При этом фенотип пСвП сопровождался прогрессированием ДД к 5-м суткам процедуры. Нами отмечено, что низкая эффективность ВВ ЭКМО не была обусловлена снижением ее собственной производительности, поскольку она статистически значимо не изменялась в течение всего времени исследования. Гипоксемия на фоне проводимой ВВ ЭКМО при фенотипе пСвП приводила к статистически значимо более редкому прекращению и, следовательно, к более частой необходимости продолжения процедуры ЭКМО по сравнению с ее объемом у пациентов фенотипом нСвП. При этом было выявлено, что для пациентов с фенотипом пСвП, в отличие от пациентов с фенотипом нСвП, характерна тахикардия, но частота использования ритм-урежающей терапии и показатели ЭхоКГ, отражающие волемический статус, статистически значимо не отличались в двух группах.

Вероятная причина низкой эффективности ВВ ЭКМО на фоне фенотипа пСвП заключается в отсутствии точки приложения для бета-блокаторов и дексметомидина. Целью фармакологического воздействия этих препаратов является именно симпатический отдел ВНС, который при фенотипе пСвП угнетен [17, 18]. При этом невозможно добиться урежения ЧСС и, соответственно, невозможно достигнуть баланса искусственного и собственного МОК, что приводит к нарастающей гипоксемии [19]. Именно «вегетативный парадокс», характерный для вполне определенного фенотипа COVID-19-ДА, проявляющийся тахикардией на фоне пониженного тонуса симпатического отдела

ВНС, способен привести к низкой эффективности ВВ ЭКМО у пациентов с COVID-19.

В ходе исследования было выявлено, что в группе пациентов с фенотипом пСвП один больной выжил, тогда как в группе пациентов с фенотипом нСвП выживших не было. Статистический анализ не выявил статистически значимых отличий показателя летальности между группами. Вероятно, ясность в понимание влияния фенотипов COVID-19-ДА на летальность среди пациентов, у которых использовалась ВВ ЭКМО, способны внести будущие исследования с большей выборкой пациентов. На данный момент, с учетом отсутствия статистической значимости, мы можем констатировать, что фенотипы COVID-19-ДА не влияют на летальность при проведении ВВ ЭКМО.

Работы А. Рудигера и соавторов продемонстрировали благоприятные эффекты концепции «декатехоламинизации» у пациентов с бактериальным сепсисом, для которого характерно преобладание тонуса симпатического отдела ВНС [9]. Однако в литературе описана следующая взаимосвязь между балансом ВНС и тяжестью критического состояния: чем тяжелее состояние пациента, тем больше превалирует тонус парасимпатического отдела ВНС, в том числе и при СШ [20, 21]. В этом заключены возможные ограничения в эффективности декатехоламинизации, в том числе у пациентов с COVID-19 и проведением ВВ ЭКМО, так как такая терапия направлена на коррекцию преобладающего тонуса именно симпатического отдела ВНС. Вероятно, одним из перспективных методов коррекции COVID-19-ДА, в особенности у пациентов с «вегетативным парадоксом», может стать управляемая нормо- или гипотермия. Снижение МОК пациента при этом может быть достигнуто в результате уменьшения метаболических потребностей, без непосредственного вовлечения адренорецепторов и еще большего нарушения баланса ВНС. Безусловно, для доказательства этой точки зрения необходимо проведение дальнейших исследований.

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследование является моноцентровым. Во-вторых, в него вошли всего 20 пациентов, что, с формальной точки зрения, является небольшим количеством. Перечисленные выше ограничения обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных проблеме ДА у реанимационных пациентов, нуждающихся в проведении ВВ ЭКМО.

Выводы

1. Для пациентов с COVID-19 и потребностью в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации характерна COVID-19-дисавтономия с тремя фенотипами, которая развивается в 100% случаев. Фенотип пониженного тонуса симпатического отдела и высокого тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к низкой эффективности проводимой вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

2. Фенотип пониженного тонуса симпатического отдела и высокого тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, в отличие от фенотипа нормального тонуса симпатического отдела и высокого тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, проявляется тахикардией в 1-е

сутки проведения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (86,50 (79,75; 97,25) и 74,00 (65,00; 82,25), $p=0,04$) и большим раСО_2 на 3-и сутки процедуры (37,50 (35,00; 44,00) и 34,25 (31,00; 34,87), $p=0,01$).

3. Низкая эффективность вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при фенотипе пониженного тонуса симпатического отдела и высокого тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы проявляется прогрессированием дыхательной дисфункции к 5-м суткам процедуры, сопровождающейся статистически значимыми снижением P/f (111,00 (78,00; 168,75) и 78,00 (63,50; 146,25); $p=0,02$), увеличением FiO_2 (60,00 (48,75; 82,50) и 77,50 (50,00; 86,25); $p=0,04$) и увеличением потока O_2 в контур аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации (5,00 (3,75; 7,00) и 7,00 (3,75; 12,00); $p=0,05$).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Namendys-Silva SA. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung*. 2020;49(4):348–349. PMID: 32223988 <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.03.012>
2. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, Usman A, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021;67(6):601–610. PMID: 33965970 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001432>
3. Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46(2):315–321. PMID: 422447 <https://doi.org/10.1152/jappl.1979.46.2.315>
4. Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest*. 1980;77(5):636–642. PMID: 6988180 <https://doi.org/10.1378/chest.77.5.636>
5. Hovagimian A. Dysautonomia: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023;41(1):193–213. PMID: 36400555 <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.08.002>
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Москва; 2022. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf [Дата обращения 24 ноября 2023].
7. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J*. 2020;66(7):707–721. PMID: 32604322 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001193>
8. McLean AS. Echocardiography in shock management. *Crit Care*. 2016;20:275. PMID: 27543137 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1401-7>
9. Rudiger A, Singer M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit Care*. 2016;20(1):309. PMID: 27716402 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1488-x>
10. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925–928. PMID: 29675566 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
11. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378(4):370–379. PMID: 29365303 <https://doi.org/10.1056/NEJMr1705649>

REFERENCES

1. Namendys-Silva SA. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung*. 2020;49(4):348–349. PMID: 32223988. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.03.012>
2. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, Usman A, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021;67(6):601–610. PMID: 33965970. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001432>
3. Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46(2):315–321. PMID: 422447. <https://doi.org/10.1152/jappl.1979.46.2.315>

4. Результатом низкой эффективности вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с фенотипом пониженного тонуса симпатического отдела и высокого тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы является статистически значимо более редкое их отлучение от вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации по сравнению с больными, имеющими фенотип нормального тонуса симпатического отдела и высокого тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (7,2% и 50%, $p=0,04$).

5. Фенотипы COVID-19-ДА не влияют на летальность при проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации ($p=0,5$). Наиболее частой причиной смерти пациентов обеих групп был септический шок (75% и 71,4%; $p=0,9$).

12. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А., Ганюков В.И., Кочергин Н.А. Кардиогенный шок: обновление. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):127–137. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-127-137>
13. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1). *Вестник аритмологии*. 2002;(24):65–86.
14. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR Variability in Healthy, Middle-Aged Persons Compared with Patients with Chronic Coronary Heart Disease or Recent Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1995;91(7):1936–1943. PMID: 7895350 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.7.1936>
15. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354–381. PMID: 8737210
16. Bertini P, Guarracino F, Falcone M, Nardelli P, Landoni G, Nocchi M, et al. ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(8PtA):2700–2706. PMID: 34906383 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.11.006>
17. Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 2002;97(3):592–598. PMID: 12218525 <https://doi.org/10.1097/0000542-200209000-00012>
18. Cheng Y, Sun F, D'Souza A, Dhakal B, Pisano M, Chhabra S, et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. *Blood Rev*. 2021;46:100741. PMID: 32807576 <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100741>
19. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, Usman A, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021;67(6):601–610. PMID: 33965970 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001432>
20. Chen WL, Chen JH, Huang CC, Kuo CD, Huang CI, Lee LS. Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med*. 2008;26(4):395–401. PMID: 18410805 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.06.016>
21. Chen WL, Shen YS, Huang CC, Chen JH, Kuo CD. Postresuscitation autonomic nervous modulation after cardiac arrest resembles that of severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):143–150. PMID: 21208768 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.11.013>

4. Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest*. 1980;77(5):636–642. PMID: 6988180. <https://doi.org/10.1378/chest.77.5.636>
5. Hovagimian A. Dysautonomia: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023;41(1):193–213. PMID: 36400555. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.08.002>
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Москва; 2022. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf [Accessed Nov 24, 2023].

7. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J.* 2020;66(7):707–721. PMID: 32604322. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001193>
8. McLean AS. Echocardiography in shock management. *Crit Care.* 2016;20:275. PMID: 27543137. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1401-7>
9. Rudiger A, Singer M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit Care.* 2016;20(1):309. PMID: 27716402. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1488-x>
10. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925–928. PMID: 29675566. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
11. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378(4):370–379. PMID: 29365303. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1705649>
12. Grigoriev EV, Shukevich DL, Kornelyuk RA, Ganyukov VI, Kochergin NA. Cardiogenic shock: an update. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-127-137>
13. Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, Gavrilushkin AP, Dovgalevskiy PYa, Kukushkin YuA, et al. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (chast' 1). *Journal of Arrhythmology.* 2002;(24):65–86. (In Russ.)
14. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR Variability in Healthy, Middle-Aged Persons Compared with Patients with Chronic Coronary Heart Disease or Recent Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1995;91(7):1936–1943. PMID: 7895350. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.7.1936>
15. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354–381. PMID: 8737210
16. Bertini P, Guarracino F, Falcone M, Nardelli P, Landoni G, Nocchi M, et al. ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(8PtA):2700–2706. PMID: 34906383. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.11.006>
17. Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology.* 2002;97(3):592–598. PMID: 12218525. <https://doi.org/10.1097/0000542-200209000-00012>
18. Cheng Y, Sun F, D'Souza A, Dhakal B, Pisano M, Chhabra S, et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. *Blood Rev.* 2021;46:100741. PMID: 32807576. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100741>
19. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, Usman A, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J.* 2021;67(6):601–610. PMID: 33965970. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001432>
20. Chen WL, Chen JH, Huang CC, Kuo CD, Huang CI, Lee LS. Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2008;26(4):395–401. PMID: 18410805. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.06.016>
21. Chen WL, Shen YS, Huang CC, Chen JH, Kuo CD. Postresuscitation autonomic nervous modulation after cardiac arrest resembles that of severe sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(1):143–150. PMID: 21208768. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.11.013>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Савков Герман Евгеньевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>, german.doctor@mail.ru;

16%: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости

Петриков Сергей Сергеевич

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;

14%: разработка концепции статьи, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости

Рыбалко Наталья Владимировна

доктор медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>, rybalkonv@sklif.mos.ru;

13%: разработка концепции статьи, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости

Хамидова Лайла Тимарбековна

доктор медицинских наук, заведующая научным отделением лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>, khamidovalt@sklif.mos.ru;

12%: редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости

Маркатюк Ольга Юрьевна

кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-1711-7611>, olgamarokatuk@gmail.com;

10%: получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, обоснование научной значимости

Лебедев Дмитрий Александрович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-6498-7658>, lebedevda@sklif.mos.ru;

9%: получение и анализ фактических данных, написание текста статьи, обоснование научной значимости

Киселев Кирилл Владимирович

старший бизнес-аналитик ГКУ «Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения» ДЗМ;

<https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>, kiselevkirill@inbox.ru;

8%: получение и анализ фактических данных

Врабий Юлия Николаевна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-3860-5120>, yulyabondar94@inbox.ru;
 7%: получение и анализ фактических данных, написание текста статьи, обоснование научной значимости

Альтшулер Натаван Эльшад

кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
<https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>, natavan.altshuler@gmail.com;
 6%: получение и анализ фактических данных, обоснование научной значимости

Попугаев Константин Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ по научной работе;
<https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, popugaevka@sklif.mos.ru;
 5%: разработка концепции статьи, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Impact of COVID-19-associated Dysautonomia Phenotypes on the Effectiveness of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation

G.E. Savkov¹✉, S.S. Petrikov¹, N.V. Rybalko¹, L.T. Khamidova¹, O.Yu. Markatyuk¹, D.A. Lebedev¹, K.V. Kiselev², Yu.N. Vrabiy¹, N.E. Altshuler³, K.A. Popugaev⁴

Department of Resuscitation and Intensive Care

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
 3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

² Moscow Information and Analytical Center in the Field of Healthcare
 21, bldg. 1, 1st Krasnogvardeisky Ave., Moscow, 123112, Russian Federation

³ Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
 23, Marshala Novikova Str., Moscow, 123098, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Children's Health
 2, bldg. 1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russian Federation

✉ **Contacts:** German E. Savkov, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
 Email: german.doctor@mail.ru

RELEVANCE It is known that patients with severe cases of the novel coronavirus infection (COVID-19) are characterized by the development of COVID-19-associated dysautonomia (COVID-19-DA). At the moment, there are no studies examining the impact of this phenomenon on the course and outcomes of the disease in the most severe cohort of patients with COVID-19, namely those requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO). The purpose of the presented work is to study the effect of different COVID-19-DA phenotypes on the performance parameters and effectiveness of VV ECMO, gas exchange and hemodynamics in patients with COVID-19.

MATERIAL AND METHODS The study included 20 patients, 12 (60%) women, 8 (40%) men, with COVID-19 who underwent VV ECMO. Patients underwent 24-hour Holter monitoring with assessment of the spectral parameters of heart rate variability (HRV): the low-frequency component (LF), the high-frequency component (HF), the ratio of the low-frequency component to the high frequency component (LF / HF) on days 1, 3, 5 of the VV ECMO. Patients were divided into three groups based on the identified COVID-19-DA phenotypes. The groups were compared in terms of gas exchange, hemodynamics, and VV ECMO performance parameters.

RESULTS The level of partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (pCO₂) in the phenotype with low sympathetic tone and high tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system (ANS) (LSHP) was significantly higher than in the phenotype with normal sympathetic tone and high tone of the parasympathetic division of the ANS (nShP) with equal VV ECMO performance parameters. The heart rate (HR) in the nShP phenotype was significantly lower than in the LSHP phenotype. A significant increase in respiratory dysfunction was revealed over time in the LSHP phenotype. Weaning from VV ECMO in the nShP phenotype was successful in 50%, whereas in the LSHP phenotype, weaning from VV ECMO was observed in 7,2% of patients. No significant differences in the mortality rate were obtained. The most common cause of death in both groups was septic shock.

CONCLUSIONS The COVID-19-DA phenotype, manifested by decreased tone of the sympathetic division and increased tone of the parasympathetic division of the ANS, leads to low efficiency of VV ECMO, resulting in a statistically significantly less frequent ECMO discontinuation in those patients.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, dysautonomia, autonomic nervous system, extracorporeal membrane oxygenation

For citation Savkov GE, Petrikov SS, Rybalko NV, Khamidova LT, Markatyuk OYu, Lebedev DA, et al. Impact of COVID-19-associated Dysautonomia Phenotypes on the Effectiveness of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):614–624. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-614-624> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

German E. Savkov

Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>, german.doctor@mail.ru;
 16%, development of the article's concept, obtaining and analyzing factual data, writing and editing, checking and approving the text of the article, justification of scientific significance

Sergey S. Petrikov	Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru; 14%, development of the article's concept, editing, checking and approving the text of the article, justification of scientific significance
Natalya V. Rybalko	Doctor of Medical Sciences, Head, Department of Functional Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6973-4430 , rybalkonv@sklif.mos.ru; 13%, development of the article's concept, editing, checking and approving the text of the article, justification of scientific significance
Laila T. Khamidova	Doctor of Medical Sciences, Head, Scientific Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6299-4077 , khamidovalt@sklif.mos.ru; 12%, editing, checking and approving the text of the article, justification of scientific significance
Olga Yu. Markatyuk	Candidate of Medical Sciences, Functional Diagnostics Physician, Department of Functional Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1711-7611 , olgamarkatuk@gmail.com; 10%, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, justification of scientific significance
Dmitry A. Lebedev	Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6498-7658 , lebedevda@sklif.mos.ru; 9%, obtaining and analyzing factual data, writing the text of the article, justification of scientific significance
Kirill V. Kiselev	Senior Business Analyst, Information and Analytical Center in the Field of Healthcare; https://orcid.org/0000-0002-2667-6477 , kiselevkirill@inbox.ru; 8%, obtaining and analyzing factual data
Yulia N. Vrabiy	Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3860-5120 , yulyabondar94@inbox.ru; 7%, obtaining and analyzing factual data, writing the text of the article, justification of scientific significance
Natavan E. Altshuler	Candidate of Medical Sciences, Endocrinologist, Anesthesiologist-Reanimatologist, Assistant, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education of the Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; https://orcid.org/0000-0001-5646-0055 , natavan.altshuler@gmail.com; 6%, obtaining and analyzing evidence, justification of scientific significance
Konstantin A. Popugaev	Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific Work, National Medical Research Center for Children's Health; https://orcid.org/0000-0002-6240-820X , popugaevka@sklif.mos.ru; 5%, development of the article's concept, editing, checking and approving the text of the article, justification of scientific significance

Received on 12.10.2023

Review completed on 13.11.2023

Accepted on 13.11.2023

Поступила в редакцию 12.10.2023

Рецензирование завершено 13.11.2023

Принята к печати 13.11.2023