

Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19

М. В. Бычинин¹, С. А. Андрейченко¹, Т. В. Клыпа¹, И. А. Мандель^{1,2*}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: М. В. Бычинин, С. А. Андрейченко, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель. Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 6–9. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-6-9> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценка регионарной церебральной оксигенации (rScO₂) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19.

Материалы и методы. В поперечное исследование включили 28 пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Оценивали rScO₂ с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области, лабораторные маркеры церебрального повреждения, клинико-лабораторные показатели.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 65 лет (50% мужчин). У 3 (11%) пациентов был ОРДС тяжелой степени, у 8 (29%) пациентов — среднетяжелый, у 17 (60%) пациентов — легкой степени. Искусственную вентиляцию легких проводили 20 (71%) пациентам, вазопрессоры использовали у 14 (50%) пациентов. Медиана церебральной сатурации была в норме и не отличалась между левым (rScO_{2l}) и правым (rScO_{2r}) полушариями (68 (58–75) и 69 (59–76), соответственно, $p=0,819$). Концентрация протеина S-100 была повышена (0,133 (0,061–0,318) мкг/л), в отличие от нормальной концентрации нейрон-специфическая енолаза (12,5 (8,0–16,5) мкг/л). Корреляцию выявили только между rScO₂ и содержанием гемоглобина ($\rho=0,437$, $p=0,02$), лимфоцитов ($\rho=-0,449$, $p=0,016$). Повышение содержания протеина S-100 отрицательно коррелировало со снижением балльной оценки по шкале ком Глазго ($\rho=-0,478$, $p=0,028$).

Заключение. У пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, не выявили снижения rScO₂. Определение S-100 может быть полезным маркером для оценки угнетения сознания. Необходимо дальнейшее изучение причин церебральной дисфункции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и методов ее ранней идентификации.

Ключевые слова: церебральная оксигенация; неврологическая дисфункция; COVID-19; протеин S-100

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Regional Cerebral Oxygenation in Patients with Severe COVID-19

Mikhail V. Bychinin¹, Sergey A. Andreichenko¹, Tatiana V. Klypa¹, Irina A. Mandel^{1,2*}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, 28 Orekhovy bulvar, 115682 Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to assess regional cerebral oxygenation (rScO₂) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with COVID-19.

Material and methods. The cross-sectional study was conducted. Twenty-eight patients with severe COVID-19 who were admitted in the intensive care unit were enrolled. Regional cerebral oxygenation was assessed using near-infrared spectroscopy, laboratory markers of cerebral damage, clinical and laboratory characteristics.

Адрес для корреспонденции:

Ирина Аркадьевна Мандель
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Correspondence to:

Irina A. Mandel
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Results. Median age of patients was 65 years, of whom 50% were men. Three (11%) patients had severe ARDS, 8 (29%) patients had moderate ARDS, and 17 (60%) patients had mild ARDS. Mechanical ventilation was performed in 20 (71%) patients, vasopressors were used in 14 (50%) patients. The median levels of cerebral saturation were normal and did not differ between the left ($rScO_2$) and right ($rScO_2$) hemispheres (68 (58–75) and 69 (59–76), respectively). The level of S-100 protein was increased (0.133 (0.061–0.318) μ g/l) in contrast to the normal level of neuron-specific enolase (12.5 (8.0–16.5) μ g/l). A correlation was found only between $rScO_2$ and hemoglobin level ($\rho=0.437$, $P=0.02$) and between $rScO_2$ and lymphocyte count ($\rho=-0.449$, $P=0.016$). An increase in S-100 negatively correlated with a decrease in Glasgow Coma Scale score ($\rho=-0.478$, $P=0.028$).

Conclusion. Near-infrared spectroscopy did not reveal a decrease in $rScO_2$ among patients with ARDS associated with COVID-19. The S-100 protein is a useful marker for the assessment of impaired consciousness. Further study of the causes of cerebral dysfunction in patients with severe COVID-19 and methods for its early identification is warranted.

Keywords: cerebral oxygenation; neurological dysfunction; COVID-19; S-100 protein

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Вспышка коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) за короткий промежуток времени охватила более 140 стран и стала глобальной проблемой для мирового здравоохранения [1]. Помимо высокой частоты развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2] и сердечно-сосудистых осложнений [3], характерной особенностью пациентов с COVID-19 стали неврологические осложнения [4], существенно затрудняющие их раннюю реабилитацию.

Исходная патология центральной нервной системы (ЦНС), полиорганная недостаточность, использование седации и миорелаксации затрудняют раннюю диагностику церебральной дисфункции, связанной с COVID-19 [5]. Мы предположили, что скрининг регионарной церебральной оксигенации ($rScO_2$) с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области у больных с тяжелым течением COVID-19 позволит не только неинвазивно оценить церебральную перфузию в условиях ОРДС, но и выявить ее связь с прогностическими маркерами тяжести течения заболевания.

Таким образом, целью исследования стала оценка регионарной церебральной оксигенации ($rScO_2$) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19.

Материал и методы

В ходе поперечного исследования оценили показатели $rScO_2$ 28 у случайным образом отобранных пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии в течение одних суток. Критериев исключения не было. Диагностику COVID-19, оценку тяжести болезни и лечение, включая респираторную терапию острой дыхательной недостаточности, проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [6]. Искусственную вентиляцию легких

(ИБЛ) проводили аппаратами Hamilton G5 и Hamilton C2 (Hamilton Medical, Швейцария). Билатеральный мониторинг $rScO_2$ проводили с помощью аппарата INVOS® 5100C cerebral oxymeter (Somanetics, Troy, Michigan, USA) до достижения стабильных показателей церебральной оксигенации (разница между значениями менее 10%) в течение 30 мин. Непосредственно во время измерения $rScO_2$ у всех пациентов регистрировали среднее артериальное давление (МАР), показатели газообмена (SpO_2 , PaO_2 , PaO_2/FiO_2 , $PaCO_2$) и гемограммы (гемоглобин (Hb), лимфоциты (LYM)), концентрацию маркеров воспаления (прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-6 (IL-6)) и D-димер, а также — маркеров нейронального повреждения (protein S-100 (S-100), нейрон-специфическая енолаза (NSE)). Пациентов, которым не проводили седацию и миорелаксацию, дополнительно разделили на подгруппы — с нарушением сознания ($n=7$) и в ясном сознании ($n=14$). Для оценки глубины седации у больных, которым проводили ИБЛ, использовали шкалу возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale). У пациентов с нарушением сознания использовали шкалу ком Глазго (ШКГ).

Количественные данные представили в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%), категориальные — в виде абсолютного количества (n) и доли (%). Для изучения различий количественных признаков между подгруппами использовали критерий Манна-Уитни. Для выявления корреляционных связей — критерий Спирмена (ρ). Объем пропущенных данных не превышал 10% по каждому параметру. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливали при $p<0,05$. Статистическую обработку данных выполнили при помощи программного пакета SPSS 28.0.0.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA).

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 65 лет, число мужчин и женщин было одинаковым. 20 (71%) пациентам во время измерения $rScO_2$ проводили ИБЛ в течение 12–72 ч, при этом 50% всех пациентов получали седацию дексме-

детомидином до достижения целевого уровня седации от –5 до 0 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда в зависимости от клинической ситуации. После прекращения седации у 7 (33%) пациентов наблюдали угнетение сознания (от 7 до 14 баллов ШКГ). При этом нейровизуализация (компьютерная, либо магнитно-резонансная томография) лишь у одного из этих пациентов выявила признаки повреждения головного мозга, тогда как у остальных больных изменения ограничивались расширением ликворных пространств. У 7 пациентов достоверно оценить уровень бодрствования было невозможно вследствие проводимой миорелаксации и глубокой седации. 50% всех пациентов во время измерения $rScO_2$ получали вазопрессорную (норэпинефрин) поддержку с целью поддержания $MAP \geq 60$ мм рт. ст. В связи с тяжелой дыхательной недостаточностью, 6 (21%) пациентов находились в протропозиции (таблица).

Показатели церебральной сатурации левого ($rScO_{2l}$) и правого ($rScO_{2r}$) полушарий не различались и составили в среднем 68 и 69%, соответственно, $p=0,819$. Показатели $rScO_2$ в целом имели нормальные значения (эпизоды снижения $rScO_2$ ниже 45% отсутствовали), несмотря на то, что у 8 (29%) пациентов соотношение PaO_2/FiO_2 соответствовало среднетяжелому ОРДС (согласно Берлинским критериям ОРДС [7]), а у 3 (11%) пациентов — тяжелому. При сравнительном анализе подгрупп показатели $rScO_{2l}$ ($p=0,488$) и $rScO_{2r}$ ($p=0,322$) не различались у пациентов в ясном сознании и при его угнетении.

В общей когорте пациентов обнаружили умеренное повышение концентрации протеина S-100 при нормальном содержании NSE. При сравнении подгрупп концентрации протеина S-100 были выше у пациентов с нарушением сознания, чем у пациентов в ясном сознании (0,154 (0,122–0,424) против 0,095 (0,044–0,128), $p=0,025$, соответственно), содержание NSE не различалось между подгруппами (14,1 (9,9–42,2) против 11,2 (6,0–15,4), $p=0,11$, соответственно).

Выявили слабую корреляционную связь значений $rScO_2$: прямую — с содержанием гемоглобина ($\rho=0,437$, $p=0,02$) и обратную — лимфоцитов ($\rho=-0,449$, $p=0,016$). Концентрация S-100 слабо отрицательно коррелировала с балльной оценкой по ШКГ ($\rho=-0,478$, $p=0,028$), а содержание NSE имело статистически значимую положительную взаимосвязь средней силы с концентрацией IL-6 ($\rho=0,546$, $p=0,035$). Связи $rScO_2$ с тяжестью ОРДС, частотой применения вазопрессорной поддержки и седации выявить не удалось.

Обсуждение

На сегодняшний день предполагаемые механизмы формирования неврологической дис-

Общая характеристика пациентов, $n=28$.

Показатели	Значения показателей
Возраст, лет	65 (57–75)
Мужской пол, n (%)	14/28 (50%)
ИВЛ	20/28 (71%)
Вазопрессоры	14/28 (50%)
Седация	14/28 (50%)
Протропозиция	6/28 (21%)
ШКГ, баллы	15 (13–15)
Пациенты с нарушением сознания	7/21 (33%)
MAP , мм рт. ст.	88 (82–95)
SpO_2 , %	96 (94–99)
PaO_2 , мм рт. ст.	90,8 (70,9–113)
$PaCO_2$, мм рт. ст.	40,9 (35,7–46,2)
PaO_2/FiO_2	218 (155–269)
Hb, г/л	119 (91–136)
LYM , тыс/мкл	1,02 (0,66–1,46)
PCT , нг/мл	0,87 (0,32–2,10)
CRP , мг/л	137 (53–209)
$IL-6$, пг/мл	111 (40–625)
D-dimer, мкг/мл	1,46 (0,93–2,71)
S-100, мкг/л	0,133 (0,061–0,318)
NSE, мкг/л	12,5 (8,0–16,5)
$rScO_{2l}$, %	68 (58–75)
$rScO_{2r}$, %	69 (59–76)

Примечание. ШКГ — шкала ком Глазго; MAP — среднее артериальное давление; SpO_2 — насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии; PaO_2 — напряжение кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ — напряжение углекислого газа в артериальной крови; FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой смеси; Hb — содержание гемоглобина; LYM — абсолютное число лимфоцитов; CRP — С-реактивный белок; $IL-6$ — интерлейкин-6; D-dimer — Д-димер; S-100 — белок S-100; NSE — нейронспецифическая енолаза; $rScO_{2l}$ — региональная церебральная оксигенация левого полушария головного мозга; $rScO_{2r}$ — региональная церебральная оксигенация правого полушария головного мозга.

функции при COVID-19 включают гиперкоагуляцию, сосудистое повреждение, гипоксию, иммунную дисрегуляцию, электролитные нарушения, а также прямое вирусное повреждение головного мозга [8–11] и находятся в фокусе изучения. Лабораторные маркеры этих патологических состояний, такие как лимфоцитопения, повышенные концентрации D-димера, IL-6 и прокальцитонина, являются также предикторами тяжести заболевания и неблагоприятного исхода [12–14], что может указывать на многофакторность поражения ЦНС в рамках единого патогенетического процесса. Отсутствие корреляции значений $rScO_2$ с содержанием этих лабораторных маркеров в нашем исследовании не позволило уточнить конкретную причину церебральной дисфункции при COVID-19. Широкий спектр нейровизуализационных изменений в головном мозге при тяжелой форме заболевания и низкая частота обнаружения коронавируса SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости [11, 15, 16] вызывают сомнения в том, что прямое вирусное повреждение головного мозга является ведущим механизмом. Вероятно, сосредоточение фокуса внимания на изменениях эндотелия и последствиях

Заключение

патологического иммунного ответа позволит объяснить механизмы формирования дисфункции ЦНС при COVID-19.

Небольшой размер выборки, которой предвзвешенно не рассчитывали, и отсутствие сопоставления клинических результатов с результатами патологоанатомических исследований являются основными ограничениями нашей работы. Кроме того, необходима оценка динамики изменений церебральной оксигенации и лабораторных показателей на разных стадиях заболевания.

Тем не менее, можно сделать несколько выводов.

Литература

1. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (5): 105955. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. PMID: 32234468.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
3. Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, Gupta M, Das A, Chakraborty S, Pal I, Patel N, Amgai B, Ghosh R.K., Fonarow G.C., Lavie C, Naidu S.S. COVID-19 pandemic: cardiovascular complications and future implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20 (4): 311–324. DOI: 10.1007/s40256-020-00420-2. PMID: 32578167.
4. Paterson R, Brown R, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharuch T, Jayaseelan D, Kumar G, Raftopoulos R, Zambreanu L, Vivekanandam V, Khoo A, Geraldine R, Chinthapalli K, Boyd E, Tuzlali H, Price G, Christofi G, Morrow J, McNamara P, McLoughlin B, Lim S, Mehta P, Levee V, Keddie S, Yong W, Trip S, Foulkes A, Hottton G, Miller T.D., Everitt A.D., Carswell C, Davies N.W.S., Yoong M, Attwell D, Sreedharan J, Silber E, Schott J.M., Chandratheva A, Perry R.J., Simister R, Checkley A, Longley N, Farmer S.E, Carletti E, Houlihan C, Thom M, Lunn M.P., Spillane J, Howard R, Vincent A, Werring D.J., Hoskote C, Jäger H.R., Manji H, Zandi M.S. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020; 143 (10): 3104–3120. DOI: 10.1093/brain/awaa240. PMID: 32637987.
5. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597. PMID: 32294339.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции». Версия 7. Минздрав России, 2020. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection». Version 7. Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.). https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
7. The ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
8. Parry A.H., Wani A.H., Yaseen M. Neurological dysfunction in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Acad Radiol*. 2020; 27 (9): 1329–1330. DOI: 10.1016/j.acra.2020.05.024. PMID: 32546339.
9. Li W, Li M., Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J*. 2020; 287 (17): 3672–3676. DOI: 10.1111/febs.15491. PMID: 32692465.
10. Mastitskaya S., Thompson N., Holder D. Selective vagus nerve stimulation as a therapeutic approach for the treatment of ARDS: a nationwide for neuro-immunomodulation in COVID-19 disease. *Front Neurosci*. 2021; 15: 667036. DOI: 10.3389/fnins.2021.667036. PMID: 33927594.
11. Kandemirli S.G., Dogan L., Sarikaya Z.T., Kara S., Akinci C., Kaya D., Kaya Y., Yildirim D., Tuzuner E, Yildirim M.S., Ozluk E., Guçyetmez B., Karaarslan E., Koyluoglu I., Demirel Kaya H.S., Mammadov O., Kisa Ozdemir I., Afsar N., Citci Yalcinkaya B., Rasimoglu S., Guduk D.E., Kadir Jima A., Ilksoz A., Ersoz V., Yonca Eren M., Celtik N., Arslan S., Korkmazer B., Dincer S.S., Gulek E., Dikmen I., Yazici M., Unsal S., Ljama T., Demirel I., Ayyildiz A., Kesimci I., Bolsoy Deveci S., Tutuncu M., Kizilkilic O., Telci L., Zengin R., Dincer A., Akinci I.O., Kocer N. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020; 297 (1): E232–E235. DOI: 10.1148/radiol.2020201697. PMID: 32384020.
12. Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. *Front Pediatr*. 2021; 8: 607647. DOI: 10.3389/fped.2020.607647. PMID: 33859967.
13. Klypa T.V., Bychinn M.V., Mandel I.A., Andreichenko S.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A., Troitsky A.V. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Journal of Clinical Practice* 2020; 11 (2): 6–20. DOI: 10.17816/clinpract34182. eLIBRARY ID: 43459801.
14. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020; 95: 304–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. PMID: 32344011.
15. Kremer S., Lersy F., de Sèze J., Ferré J.-C., Maamar A., Carsin-Nicol B., Collange O., Bonneville F., Adam G., Martin-Blondel G., Rafiq M., Geeraerts T., Delamarre L., Grand S., Krainik A., Kremer S., Caillard S., Constans J.M., Metanbou S., Heintz A., Helms J., Schenck M., Lefebvre N., Boutet C., Fabre X., Forestier G., de Beaurepaire J., Bornet G., Lacalm A., Oesterlé H., Bolognini F., Messia J., Hmeydia G., Benzakoun J., Oppenheim C., Bapst B., Megdiche I., Feugeas M.-C.H., Khalil A., Gaudemer A., Jager L., Nesser P., Mba Y.T., Hemmert C., Feuerstein P., Sebag N., Carré S., Alleg M., Lecocq C., Schmitt E., Anxionnat R., Zhu F., Comby P.-O., Ricolfi F., Thouant P., Desal H., Boulouis G., Berge J., Kazémi A., Pyatigorskaya N., Lecler A., Saleme S., Edjlali-Goujon M., Kerleroux B., Zorn P.-E., Matthieu M., Baloglu S., Ardellier F.-D., Guillaume T., Briset J.-C., Boulay C., Mutschler V., Hansmann Y., Mertes P.-M., Schneider F., Fafi-Kremer S., Ohana M., Meziani F., David J.-S., Meyer N., Anheim M., Cotton F. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology* 2020; 297 (2): E242–E251. DOI: 10.1148/radiol.2020202222. PMID: 32544034.
16. Sarubbo F., El Haji K., Vidal-Balle A., Lleornat J.B. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: a new challenge for neuroscience. *Brain Behav Immun Health*. 2022; 19: 100399. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100399. PMID: 34870247.

Поступила 08.04.2022

Принято в печать 22.09.2022