

Предикторы летальности у пациентов с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией при COVID-19-ассоциированном ОРДС

К. А. Микаелян^{1,2,3*}, М. В. Петрова^{3,4}, Е. В. Филимонова^{1,5}, С. А. Базанович⁶

¹ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

² Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 129090, г. Москва, 1-й Коптевский переулок, д. 3

³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

⁵ Факультет фундаментальной медицины, Московский Государственный университет им. М. В. Ломоносова, Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, стр. 1

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-13-22> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Карен Артурович Микаелян, mikaelian_k@icloud.com

Резюме

Цель исследования. Выявить факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью, у пациентов с COVID-19-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), которым была инициирована вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (В-В ЭКМО).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включили данные медицинской документации 123 пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 7 ГКБ № 52 ДЗМ. Всем пациентам инициировали В-В ЭКМО по респираторным показаниям, согласно актуальным рекомендациям. Систематизировали и проанализировали ряд характеристик, потенциально ассоциированных с летальностью. Статистическую обработку для поиска предикторов летальности провели с использованием методов однофакторного анализа и расчетом отношения шансов (ОШ), ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUROC).

Результаты. Итоговая летальность составила 87% (107/123), 13% (14/107) пациентов умерли после отлучения от В-В ЭКМО. Независимыми предикторами летального исхода в исследуемой группе являлись высокая максимальная производительность В-В ЭКМО, увеличенные временные рамки от начала заболевания до перевода на ИВЛ и до инициации В-В ЭКМО, и низкий pH на момент инициации ЭКМО. В период 28 сут от момента инициации В-В ЭКМО предикторами летальности являлись низкая медиана концентрации альбумина и продолжительное использование норадреналина. Во время проведения В-В ЭКМО предикторами летального исхода являлись: развитие острого почечного повреждения (ОПП), потребовавшее инициации заместительной почечной терапии (ЗПТ), факт развития септического шока и количество его рецидивов, а также факт использования экстракорпоральных методов детоксикации по поводу септического шока.

Заключение. Предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым была инициирована В-В ЭКМО, являются высокая максимальная производительность В-В ЭКМО, отсроченные перевод на ИВЛ и инициация В-В ЭКМО, гипоальбуминемия, длительная потребность в инфузии норадреналина, развитие ОПП, требующее инициации ЗПТ, а также факт развития септического шока, количество его рецидивов и использование в связи с этим методов экстракорпоральной детоксикации за время проведения В-В ЭКМО.

Ключевые слова: вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация; COVID-19; острый респираторный дистресс-синдром; ОРДС; предикторы летальности

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19-Associated ARDS: Predictors of Mortality

Karen A. Mikaelyan^{1,2,3*}, Marina V. Petrova^{3,4}, Elena V. Filimonova^{1,5}, Sergey A. Bazanovich⁶

¹ City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department, 3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

² A. S. Puchkov Station of Emergency Medical Care, Moscow City Health Department, 3 1st Koptelsky Bystreet, Moscow 129090, Russia

³ Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

⁴ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

⁵ Fundamental Medicine Department, Lomonosov Moscow State University,
27 Lomonosovsky Ave., Bldg. 1, 119192 Moscow, Russia

⁶ Acad. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia,
15a Cherepkovskaya 3rd Str., 121552 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to identify factors associated with hospital mortality in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO).

Materials and methods. The retrospective study included data from the medical records of 123 patients treated in the intensive care unit (ICU) № 7 of the City Clinical Hospital № 52 of Moscow Department of Health. ECMO was initiated in all patients for respiratory indications according to current recommendations. A number of factors potentially associated with mortality were systematized and analyzed. Statistical processing to identify predictors of death included univariate analysis and calculation of odds ratio (OR), ROC analysis with calculation of area under the ROC curve (AUROC).

Results. The resulting mortality rate was 87% (107/123), 11% (14/107) of all deaths occurred after weaning from ECMO. High VV-ECMO flow, delayed initiation of mechanical ventilation and ECMO therapy, and low pH at the time of ECMO initiation were identified as independent predictors of death in the study group. Low median albumin concentration and prolonged use of vasopressors were identified as predictors of death within 28 days of initiation of VV-ECMO. Development of acute kidney injury (AKI) requiring continuous renal replacement therapy (CRRT), septic shock and its recurrences, and the use of extracorporeal blood purification therapy for septic shock were found to be predictors of death during VV-ECMO therapy.

Conclusion. High-flow VV-ECMO regimen, delayed initiation of mechanical ventilation and ECMO support, hypoalbuminemia, prolonged need for norepinephrine infusion, development of AKI requiring CRRT, septic shock occurrence and the number of its recurrences requiring extracorporeal blood purification therapy during VV-ECMO support were identified as predictors of death in patients with COVID-19-associated ARDS after initiation of VV-ECMO therapy.

Keywords: *veno-venous extracorporeal membrane oxygenation; COVID-19; acute respiratory distress syndrome; ARDS; predictors of mortality*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Введение

Одним из наиболее тяжелых проявлений COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), распространенность которого составляет 32,2% [1]. При невозможности обеспечения адекватных показателей газового состава крови на фоне протективной ИВЛ последней опцией поддержания газообмена является вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (В-В ЭКМО), которая служит «мостом» к восстановлению, создавая условия для репаративных процессов в легочной ткани. Несмотря на имеющийся опыт применения В-В ЭКМО при дыхательной недостаточности различной этиологии, госпитальная летальность по-прежнему высока и составляет 50% [2].

Тактика респираторной поддержки у данной группы пациентов подразумевает обеспечение т. н. «легочного покоя» для максимального уменьшения вторичного легочного повреждения на фоне достижения адекватных показателей газообмена посредством В-В ЭКМО.

Необходимость в высоких экономических затратах, кадровых ресурсах и сложность многокомпонентного подхода в лечении пациентов данной группы требуют тщательной оценки по-

казаний и противопоказаний, а также выявления предикторов летальности с целью их возможной коррекции.

Цель исследования — выявить факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью, у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым была инициирована В-В ЭКМО.

Материал и методы

Дизайн исследования. Провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование факторов, влияющих на летальность у пациентов реанимационного профиля, проходивших лечение при COVID-19 с применением В-В ЭКМО в течение всего периода пандемии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №7 ГКБ №52 ДЗМ (март 2020 г. — август 2022 г.).

Критерии включения. Возраст ≥ 18 лет, подтвержденный диагноз COVID-19 (U07.1; U07.2), инициация В-В ЭКМО по респираторным показаниям в связи с генезом дыхательной недостаточности на фоне ОРДС.

Критерии исключения. Инициация В-В ЭКМО в других отделениях и лечебных учреждениях, смерть в течение 24 ч после канюляции сосудов от ее осложнений, смерть от септического шока в течение 48 ч

после инициации В-В ЭКМО, первичная вено-артериальная конфигурация ЭКМО. Схему отбора пациентов в исследование представили на рис. 1.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФНКЦ РР (№ 1/23/6 от 5 апреля 2023 г.). Получение информированного согласия не было применимо к данному исследованию.

Сбор информации проводили с помощью бумажных и электронных версий истории болезни КИС ОРБИТА и КИС ЕМИАС с использованием табличного процессора Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Проанализировали ряд параметров, потенциально ассоциированных с летальностью: возраст, индекс массы тела, временные рамки принятия решений (от начала заболевания до перевода на ИВЛ и до инициации В-В ЭКМО), продолжительность В-В ЭКМО и ее максимальная производительность, показатели газового состава и КОС крови (PaCO_2 , pH), P/F, доза норадреналина и значение по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) на момент инициации В-В ЭКМО, а также значение статического легочного COMPLAINTS после перехода к протективным параметрам ИВЛ.

В течение первых 28 сут от момента инициации В-В ЭКМО оценивали продолжительность использования норадреналина, медиану концентрации альбумина, а также количество трансфузий компонентов крови (свежзамороженная плазма, эритроцитарная взвесь, концентрат тромбоцитов, криопреципитат). В течение всего периода проведения В-В ЭКМО оценивали факт развития и количество рецидивов септического шока, частоту тромботических событий, связанных с контуром аппарата ЭКМО и пациентом, кровотечений, использования заместительной почечной терапии (ЗПТ) по почечным показаниям и

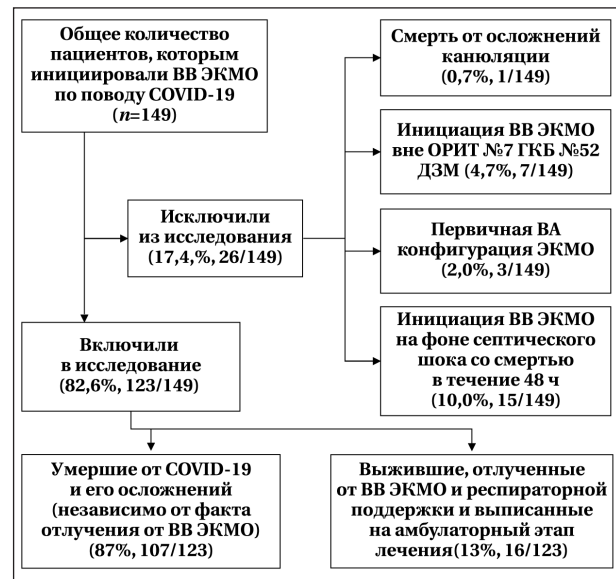


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока.

Показания и противопоказания для инициации В-В ЭКМО и отлучения от нее были основаны на актуальных рекомендациях ELSO [3], адаптированную версию алгоритма которых представили на рис. 2.

Всем пациентам применяли периферическую В-В ЭКМО, преимущественно, феморо-югулярной конфигурации, с использованием ультразвуковой навигации при канюляции сосудов.

Всем пациентам проводили протективную ИВЛ с использованием проп-позиции, маневров рекрутмента, санационной бронхоскопии (при наличии по-

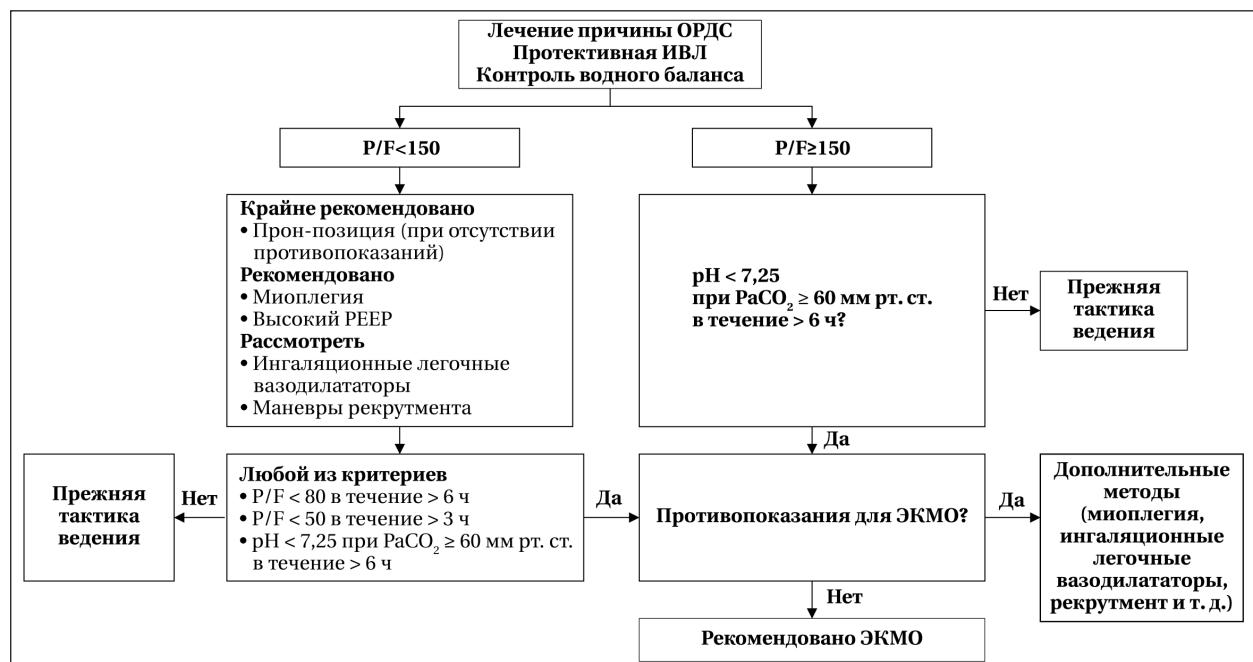


Рис. 2. Алгоритм принятия решений и показания для инициации В-В ЭКМО (ELSO) [2].

казаний); в первые 3 сут от момента перевода на ИВЛ выполняли пункционную дилатационную трахеостомию. С целью антикоагуляции во время проведения В-В ЭКМО использовали нефракционированный гепарин с контролем его эффективности по уровню АЧТВ. При развитии геморрагических осложнений антикоагулянтную терапию деэскалировали или прекращали.

Тромботические осложнения классифицировали как связанные с контуром (тромбоз импеллера или оксигенатора, повлекший за собой смену контура) и связанные с пациентом (возникшие за время проведения В-В ЭКМО тромбозы, отсутствовавшие ранее).

Геморрагические осложнения классифицировали как большие (любые кровотечения, потребовавшие прекращения антикоагулянтной терапии или хирургического гемостаза, внутричерепные/внутричерепные, желудочно-кишечные, легочные кровотечения, кровотечения из мочевого пузыря, профузные носовые кровотечения) и малые (кровотечения из мест стояния катетеров и канюль ЭКМО, кровотечения из мест стояния плеврального дренажа, эрозивный гастрит, кровоточивость из полости носа), в зависимости от степени тяжести.

Пациентам инициировали ЗПТ при остром почечном повреждении (ОПП) с развитием общепринятых почечных показателей (гиперкалиемия, необходимость в диализе, уремия, некорректируемый медикаментозно метаболический ацидоз).

Статистическая обработка данных. Данные анализировали с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27. Соответствие распределения переменных нормальному закону оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. По

результатам оценки, ввиду малого числа исходов, выявили, что параметрические критерии сравнения неприменимы для всех показателей, в связи с чем для проведения сравнительного межгруппового анализа количественных показателей использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Для проведения сравнительного анализа качественных бинарных исходов использовали точный критерий Фишера, а для порядковых — χ^2 критерий согласия Пирсона. Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбрали равным 0,05. Для поиска предикторов летальности применяли однофакторный регрессионный анализ (бинарную логистическую регрессию). Риск неблагоприятного исхода рассчитывали по отношению шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ) для каждого предиктора.

Результаты

Госпитальная летальность составила 87% (107/123); 11% пациентов (14/123) умерли после отлучения от В-В ЭКМО, 13% (16/123) были отлучены от В-В ЭКМО и респираторной поддержки и выписаны на амбулаторный этап лечения. Ведущей причиной летальности являлись инфекционные осложнения с развитием септического шока и полиорганная недостаточность.

Пациенты обеих групп (умерших и выживших) были сопоставимы по основным показателям (табл. 1) и представлены преимущественно мужчинами: соотношение мужчин и женщин в группах было идентичным (79/28 (73,8%/26,2%) в группе умерших и 12/4 (75%/25%) в группе выживших, соответственно).

Таблица 1. Характеристика пациентов (количественные параметры, *Me [Q1; Q3]*).

Показатели	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	Умершие, <i>n</i> =107	Выжившие, <i>n</i> =16	
Демографические и антропометрические параметры			
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
Временные рамки принятия решений			
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
Показатели на момент инициации В-В ЭКМО			
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*
P/F 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 нордреналина 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
Особенности периода проведения В-В ЭКМО			
Продолжительность проведения ЭКМО, сут	17,0 [9,0–30,0]	11,5 [7,0–25,5]	0,196
Cstat сразу 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 нордреналина в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, сут	11,0 [5,0–19,0]	3,0 [1,0–10,0]	0,002*
Медиана концентрации альбумина в первые 28 сут проведения 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 сут В-В ЭКМО, доз	2,0 [0,0–6,0]	4,0 [0,0–9,5]	0,420
Трансфузии криопреципитата в первые 28 сут В-В ЭКМО, доз	6,0 [0,0–25,0]	18,0 [0,0–49,0]	0,149
Трансфузии тромбоконцентрата в первые 28 сут В-В ЭКМО, доз	5,0 [1,0–12,0]	3,0 [0,0–4,75]	0,049*
Трансфузии эритроцитарной взвеси в первые 28 сут В-В ЭКМО, доз	5,0 [2,0–10,0]	5,0 [0,25–7,75]	0,317
Средняя частота развития септического шока за время проведения В-В ЭКМО	1,0 [1,0–2,0]	0,0 [0,0–1,0]	<0,001*
Примечания. C _{stat} — статический легочный комплаенс. * — различия статистически значимы (<i>p</i> <0,05).			

Примечания. C_{stat} — статический легочный комплаенс. * — различия статистически значимы (*p*<0,05).

Таблица 2. Характеристика осложнений у выживших и умерших пациентов (бинарные, категориальные параметры).

Показатели, <i>n</i>	Значения показателей в группах				<i>p</i>		
	Умершие, <i>n</i> =107		Выжившие, <i>n</i> =16				
	да	нет	да	нет			
Тромботические осложнения							
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		
ОПП, септический шок							
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*		
Геморрагические осложнения							
Кровотечения за время проведения ЭКМО	нет	малые	большие	нет	малые	большие	0,256
	32	31	44	8	4	4	

Примечания. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В ходе сравнительного анализа выявили статистически и клинически значимые различия между группами по ряду параметров (табл. 1, 2).

Средний возраст умерших пациентов был выше, чем выживших.

При анализе газов крови на момент инициации В-В ЭКМО значение P/F у всех пациентов составляло менее 100 мм рт. ст., а статистически значимые различия между группами выявили только в отношении PaCO₂, у умерших пациентов отметили более выраженную гиперкапнию на момент инициации В-В ЭКМО.

Умершим пациентам длительней, чем выжившим, проводили вазопрессорную поддержку, не обусловленную медикаментозной седацией. Кроме того, группа умерших характеризовалась большей частотой развития септического шока, ОПП, требовавшей инициации ЗПТ, и частотой использования методов экстракорпоральной детоксикации.

Пациенты в группе выживших были переведены на ИВЛ и впоследствии на В-В ЭКМО

в более ранние сроки. Медиана концентрации альбумина была выше в группе выживших.

В группе выживших отметили более высокие значения C_{stat} на фоне протективной ИВЛ и меньшую максимально требующуюся производительность В-В ЭКМО в течение всего периода ее проведения.

Выжившим пациентам реже, чем умершим, выполняли трансфузии тромбоконцентрата.

Статистически значимых различий между группами по другим параметрам не выявили.

Результаты поиска предикторов, оказывающих влияние на исход, с использованием однофакторного регрессионного анализа и ROC-анализа, представили в табл. 3.

Обсуждение

Эпидемиологические и антропометрические характеристики. Полученные данные о влиянии возраста пациентов на исход COVID-19 согласуются с ранее опубликованными результатами. По данным крупного мета-анализа ха-

Таблица 3. Предикторы исхода при COVID-19-ассоциированным ОРДС.

Параметры	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	AUROC	Асимптотическая значимость
Максимальная производительность ЭКМО, л/мин	21,808	4,647–102,345	<0,001*	0,852	<0,001*
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	12,840	3,399–48,500	<0,001*	0,849	<0,001*
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сут	16,406	3,523–76,401	<0,001*	0,840	<0,001*
P/F на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт. ст.	3,150	1,023–9,704	0,103	0,357	0,065
pH на момент инициации В-В ЭКМО	8,727	2,731–27,888	0,026*	0,315	0,018*
Медиана концентрации альбумина в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, г/л	14,182	1,808–111,212	0,003*	0,263	0,002*
Длительность использования норадреналина в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, сут	25,750	6,354–104,350	0,010*	0,743	0,002*
Трансфузии криопреципитата в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, доз	2,906	0,981–8,609	0,017*	0,392	0,163
Частота ЗПТ по почечным показаниям за время проведения В-В ЭКМО, случаи	9,570	2,990–30,635	<0,001*	0,750	0,001*
Частота применения методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока за время проведения В-В ЭКМО, случаи	3,405	1,104–10,499	0,033*	0,647	0,058
Частота развития септического шока за время проведения В-В ЭКМО	13,194	4,067–42,805	<0,001*	0,756	0,001*
Количество случаев септического шока за время проведения В-В ЭКМО	13,194	4,067–42,805	0,001*	0,754	0,001*

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

рактических пациентов, которым проводилась В-В ЭКМО по поводу COVID-19-ассоциированного ОРДС, возраст являлся независимым предиктором летальности и был меньше у выживших пациентов [4, 5]. Другие работы и данные крупных мета-анализов также демонстрировали существенное снижение выживаемости и трудности при отлучении от ЭКМО у пациентов старше 60 лет [6–8].

Индексы массы тела, напротив, не различались между группами. Различий в индексе массы тела умерших и выживших пациентов выявлено не было и ранее [4, 9–18], что справедливо и для пациентов с иной этиологией ОРДС [19]. Избыточная масса тела в контексте проведения В-В ЭКМО может представлять трудности в обеспечении сосудистого доступа для канюляции, а также требовать имплантации канюль большего диаметра ввиду потенциальной необходимости большей производительности аппарата ЭКМО.

Результаты крупных мета-анализов в отношении влияния пола пациента на выживаемость различаются. Имеются данные как о наличии статистически значимых различий летальности между полами, так и об увеличении летальности у пациентов мужского пола [4, 7, 8]. Кроме того, у пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями описана более высокая летальность, чем у пациентов с менее, чем двумя сопутствующими заболеваниями [7, 9, 20].

Временные рамки от начала заболевания до перевода на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО. В ходе однофакторного анализа выявили, что предикторами летального исхода оказались более поздние сроки от начала заболевания до перевода на ИВЛ (OR: 12,840 [95% ДИ: 3,399–48,500], $p < 0,001$; AUC=0,849 [95% ДИ: 0,759–0,939], $p < 0,001$) и до инициации В-В ЭКМО (OR: 16,406 [95% ДИ: 3,523–76,401], $p < 0,001$; AUC=0,840 [95% ДИ: 0,757–0,923], $p < 0,001$). Срок от момента появления симптомов заболевания до инициации В-В ЭКМО в предыдущих исследованиях также являлся независимым фактором, ассоциированным с летальностью. В частности, было показано увеличение риска смерти на 12-е и более сутки с момента развития клинической симптоматики [6, 8]. В то же время, статистически значимой связи между временем от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО не обнаружили, что не согласуется с имеющимися в литературе данными и может быть обусловлено недостаточным объемом выборки.

Имеются сведения о росте летальности по мере увеличения сроков от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО [8,21]. По данным ЭКМО-центров Германии, выживаемость пациентов существенно снижалась при инициации

В-В ЭКМО на 5-е и более сутки от момента перевода на ИВЛ [22]. Данные крупного мультицентрового исследования демонстрируют существенно меньшую продолжительность ИВЛ до инициации В-В ЭКМО у выживших в сравнении с умершими (3 и 6 сут, соответственно) [22]; в другой выборке данный параметр оказался единственным, независимо ассоциированным с летальностью — значение в группе выживших и умерших составляло 1 и 6 сут, соответственно [24].

В группе умерших отмечали более низкие значения статического легочного COMPLAINTS после инициации В-В ЭКМО и перехода к протективной ИВЛ, что могло быть обусловлено большим объемом повреждения легочной ткани. Легочный COMPLAINTS, как правило, не фигурирует в качестве показателя в показаниях для инициации В-В ЭКМО. В предыдущих исследованиях не продемонстрирована взаимосвязь между данным параметром на момент инициации В-В ЭКМО и летальностью [25].

Показатели газового состава крови на момент инициации В-В ЭКМО. На момент инициации В-В ЭКМО отмечали гиперкапнию, сопровождавшуюся респираторным ацидозом, а также выраженное (< 100 мм рт. ст.) снижение индекса P/F, что служило показанием к методу. Значение P/F на момент инициации В-В ЭКМО не оказалось предиктором неблагоприятного исхода, что могло быть обусловлено недостаточным объемом выборки.

На момент инициации В-В ЭКМО значение pH было незначительно ниже в группе умерших по сравнению с группой выживших (см. табл. 1). Тем не менее, более низкое значение pH на момент инициации В-В ЭКМО оказались предиктором летальности (OR: 8,727 [95% ДИ: 2,731–27,888], $p = 0,026$; AUC=0,315 [95% ДИ: 0,159–0,471], $p = 0,018$). Согласно литературным данным, ацидоз, гиперкапния и повышение лактата крови ассоциированы с летальностью. В частности, значение pH ниже 7,23 значительно увеличивало риск смерти у пациентов старше 60 лет, что свидетельствует в пользу оперативной инициации В-В ЭКМО, т. е. до развития грубых метаболических нарушений [9, 26].

На момент инициации В-В ЭКМО в группе выживших показатель P/F был более высоким, а показатель $PaCO_2$ — более низким, чем в группе умерших (см. табл. 1), что согласуется с другими исследованиями [7, 8, 25].

Проведение В-В ЭКМО. Однофакторный анализ показал, что высокая максимальная производительность В-В ЭКМО, требовавшаяся для достижения целевых показателей газообмена, являлась предиктором летальности (OR: 21,808 [95% ДИ: 4,647–102,345], $p < 0,001$; AUC=0,852 [95% ДИ: 0,766–0,937], $p < 0,001$). Ста-

статистически значимых различий в отношении продолжительности проведения ЭКМО между группами не выявили. Результаты предыдущего исследования с небольшой выборкой демонстрируют аналогичную продолжительность В-В ЭКМО у выживших и умерших пациентов с COVID-19 (11 сут) [18]. В другом исследовании продолжительность В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 была больше, чем у пациентов с иной этиологией дыхательной недостаточности [27].

Сепсис и полиорганная недостаточность.

Предиктором неблагоприятного исхода являлся факт выявления септического шока в период проведения В-В ЭКМО (OR: 13,194 [95% ДИ: 4,067–42,805], $p < 0,001$; AUC=0,756 [95% ДИ: 0,609–0,904], $p=0,001$), а также количество зарегистрированных случаев его развития за данный период (OR: 13,194 [95% ДИ: 4,067–42,805], $p=0,001$; AUC=0,754 [95% ДИ: 0,607–0,901], $p=0,001$). Септический шок во время проведения В-В ЭКМО развился у 101/123 пациентов (82,1%) и был ведущей причиной смерти, независимо от факта отлучения от ЭКМО. Факт использования методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока также являлся предиктором летальности (OR: 3,405 [95% ДИ: 1,104–10,499], $p=0,033$; AUC=0,647 [95% ДИ: 0,505–0,790], $p=0,058$). Нозокомиальная инфекция увеличивает время пребывания в ОРИТ у пациентов любого профиля, и ее негативное влияние может быть справедливо экстраполировано на когорту пациентов с COVID-19 [28–30]. По данным литературы, бактериальная пневмония являлась одним из наиболее частых (34,7%) осложнений после инициации В-В ЭКМО [19], а обнаружение бактериальной культуры из асцитической или плевральной жидкости было ассоциировано с увеличением летальности [31].

Сепсис и септический шок в нашем исследовании являлись ведущими причинами нестабильности гемодинамики, требовавшими использования вазопрессорной поддержки. Длительность использования норадреналина в первые 28 суток проведения В-В ЭКМО являлась предиктором неблагоприятного исхода (OR: 25,750 [95% ДИ: 6,354–104,350], $p=0,010$; AUC=0,743 [95% ДИ: 0,592–0,893], $p=0,002$). В группе умерших норадреналин использовали дольше, чем в группе выживших (см. табл. 1).

В то же время, статистически значимых различий между группами в отношении дозы норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО не выявили. Использование вазопрессоров у пациентов реанимационного профиля зачастую рассматривается в качестве одного из показателей, отражающего степень органной дисфункции (например, при оценке по шкале SOFA). Однако, потребность в вазопрессорной под-

держке может быть обусловлена эффектом медикаментозной седации, а также респираторным ацидозом вследствие гиперкапнии, что, в свою очередь, является показанием к В-В ЭКМО. По данным систематического обзора, различий в выживаемости в зависимости от факта использования вазопрессоров до инициации В-В ЭКМО выявлено не было: из 13 исследований только в 3 (посвященных пациентам гематологического профиля) была выявлена связь потребности в вазопрессорной поддержке со снижением выживаемости [19, 32, 33].

Статистически значимых различий тяжести состояния пациентов по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО между группами не выявили, что ставит под сомнение объективность и репрезентативность шкалы при оценке пациентов данного профиля. В ряде рекомендаций в качестве противопоказания к методу ЭКМО фигурирует значение по шкале SOFA более 12 баллов [19]. Несмотря на весьма высокую точность этой шкалы в прогнозировании летальности [33–35], исследования по оценке ее использования у пациентов с В-В ЭКМО и COVID-19 на данный момент ограничены единичными работами, где результат более 10 баллов ассоциирован с увеличением летальности [37].

В ходе однофакторного анализа выявили, что развитие ОПП за время проведения В-В ЭКМО, которое потребовало инициации ЗПТ, является предиктором летальности (OR: 9,570 [95% ДИ: 2,990–30,635], $p < 0,001$; AUC=0,750 [95% ДИ: 0,611–0,890], $p=0,001$). Почечная дисфункция может сопровождаться жизнеугрожающим электролитными нарушениями, способствовать прогрессированию вторичного легочного повреждения, приводить к коагулопатии, а также препятствует проведению дегидратации, имеющей одно из ключевых значений у пациентов с ОРДС. По данным литературы, пациенты с COVID-19 и почечной недостаточностью, в том числе с ее развитием в ходе госпитализации, имели значительно более высокий риск смерти [38], а использование ЗПТ было ассоциировано с летальностью [22], как и сам факт развития ОПП [38, 39].

Проведению дегидратации и нормальной фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств также препятствует гипоальбуминемия, дополнительному риску которой подвержены пациенты, которым проводится В-В ЭКМО. Значения медианы концентрации альбумина в течение первых 28 сут В-В ЭКМО были ниже в группе умерших по сравнению с группой выживших (см. табл. 1), что являлось предиктором летальности (OR: 14,182 [95% ДИ: 1,808–111,212], $p=0,003$; AUC=0,263 [95% ДИ: 0,131–0,394], $p=0,002$) и согласуется с результатами единичных предыдущих публикаций [40, 41].

Тромботические и геморрагические осложнения. Среди всех трансфузий компонентов крови в период первых 28 сут проведения В-В ЭКМО только количество доз криопреципитата являлось предиктором летального исхода: у выживших количество его трансфузий было больше, чем у умерших (OR: 2,906 [95% ДИ: 0,981–8,609], $p=0,017$; AUC=0,392 [95% ДИ: 0,234–0,549], $p=0,163$). Статистика по количеству трансфузий компонентов крови и влияние данного показателя на исход продемонстрированы в крайне ограниченном количестве работ. По данным обсервационных исследований, увеличение количества трансфузий эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы было ассоциировано с неблагоприятным исходом, что может объясняться потребностью в массивных гемотрансфузиях у более тяжелых пациентов; большое количество трансфузий концентрата тромбоцитов, в свою очередь, было ассоциировано с тромботическими осложнениями со стороны контура ЭКМО [42].

Статистически значимой связи между летальностью и развитием геморрагических осложнений, а также любых тромботических осложнений не выявили. Аналогичным образом, у пациентов с кровотечениями не выявили различий по влиянию различных категорий кровотечений (большие или малые) на летальность. В исследовании с аналогичным по числу выживших и меньшим по числу умерших пациентов частота «больших» геморрагических осложнений составляла 42,5% от общего числа пациентов [43]. Результаты других исследований демонстрируют высокую частоту как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19 и В-В ЭКМО [44–46]: в частности, было продемонстрировано увеличение частоты геморрагических осложнений и необходимости в гемотрансфузии у впоследствии умерших пациентов [16]. Результаты ана-

лиза, включающего 620 пациентов с COVID-19, свидетельствовали о связи развития геморрагических осложнений (главным образом, внутричерепных) с летальностью, что не было справедливо в отношении тромботических осложнений [47]; более того, по данным крупного мета-анализа, включающего 6878 пациентов, частота внутричерепных осложнений у пациентов с COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с иной этиологией дыхательной недостаточности [48].

Ограничения исследования. Данное исследование является ретроспективным одноцентровым когортным и несет все ограничения, связанные с его дизайном. Группы пациентов существенно отличались по размеру, что могло сказаться на статистических результатах. Учитывая многофакторность причин летальности у данной когорты пациентов, перечень исследованных параметров мог быть дополнен рядом других характеристик, потенциально ассоциированных с летальностью (эхокардиографические признаки, развитие правожелудочковой недостаточности, сепсис и др.) при возможности адекватного сбора данных.

Заключение

Выявили ряд предикторов, ассоциированных с летальностью при проведении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19. Уменьшение периода непротективной респираторной поддержки и оперативная инициация В-В ЭКМО при возникновении показаний до развития грубых расстройств газообмена у наиболее перспективных групп пациентов позволяет минимизировать вторичное легочное повреждение, создавая условия для репаративных процессов в легких. Развитие ОПП и септического шока, а также гипоальбуминемия и длительность потребности в вазопрессорной поддержке ассоциированы с летальностью у данной категории пациентов.

Литература

1. Azagew A.W., Beko Z.W., Ferede Y.M., Mekonnen H.S., Abate H.K., Mekonnen C.K. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023; 12 (1): 212. DOI: 10.1186/s13643-023-02377-0. PMID: 37957723.
2. Extracorporeal Life Support Organization. Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data [Электронный ресурс] // <https://elso.org/home.aspx>. 2023.
3. Badulak J., Antonini M.V., Stead C.M., Shekerdemian L., Raman L., Paden M.L., Agerstrand C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021; 67 (5): 485–495. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422. PMID: 33657573.
4. Chong W.H., Biplab K.S., Medarov B.I. Clinical characteristics between survivors and nonsurvivors of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2022; 37 (3): 293–303. DOI: 10.1177/08850666211045632. PMID: 34636697.
5. Beyls C., Huette P., Viart C., Mestan B., Haye G., Guilbart M., Bernasinski M., et al. Mortality of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation during the three epidemic waves. *ASAIO J.* 2022; 68 (12): 1434–1442. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001787. PMID: 36194473.
6. Riera J., Alcántara S., Bonilla C., Fortuna P., Ortiz A.B., Vaz A., Albacete C., et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *Eur Respir J.* 2022; 59 (2): 2102463. DOI: 10.1183/13993003.02463-2021. PMID: 34824058.
7. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S., Iwashyna T.J., Slutsky A.S., Fan E., Bartlett R.H., et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet.* 2020; 396 (10257): 1071–1078. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0. PMID: 32987008.
8. Tran A., Fernando S.M., Rochwerf B., Barbaro R.P., Hodgson C.L., Munshi L., MacLaren G., et al. Prognostic factors asso-

- ciated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2023; 11 (3): 235–244. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00296-X. PMID: 36228638.
9. Biancari F., Mariscalco G., Dalén M., Settembre N., Welp H., Perrotti A., Wiebe K., et al. Six-month survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35 (7): 1999–2006. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.027. PMID: 33573928.
 10. Giraud R., Legouis D., Assouline B., De Charriere A., Decosterd D., Brunner M.E., Moret-Bochatay M., et al. Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients. *Physiol Rep.* 2021; 9 (3): 1–11. DOI: 10.14814/phy2.14715. PMID: 33527751.
 11. Stromicki J., Schmiady M., Maisano F., Mestres C.A. ECMO therapy in COVID-19: an experience from Zurich. *J Card Surg.* 2021; 36 (5): 1707–1712. DOI: 10.1111/jocs.15147. PMID: 33124076.
 12. Li X., Guo Z., Li B., Zhang X., Tian R., Wu W., Zhang Z., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO J.* 2020; 66 (5): 475–481. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001172. PMID: 32243266.
 13. Bergman Z.R., Wothe J.K., Alwan F.S., Dunn A., Luszczek E.R., Lofrano A.E., Tointon K.M., et al. The use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 infection: one region's comprehensive experience. *ASAIO J.* 2021; 67 (5): 503–510. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001403. PMID: 33492851.
 14. Zayat R., Kalverkamp S., Grottko O., Durak K., Dreher M., Autschbach R., Marx G., et al. Role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill COVID-19 patients and predictors of mortality. *Artif Organs.* 2021; 45 (6): 158–170. DOI: 10.1111/aor.13873. PMID: 33236373.
 15. Dreier E., Malfertheiner M.V., Dienemann T., Fisser C., Foltan M., Geismann F., Graf B., et al. ECMO in COVID-19-prolonged therapy needed? A retrospective analysis of outcome and prognostic factors. *Perfusion.* 2021; 36 (6): 582–591. DOI: 10.1177/0267659121995997. PMID: 33612020.
 16. Alnababteh M., Hashmi M.D., Vedantam K., Chopra R., Kohli A., Hayat F., Kriner E., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 induced hypoxia: single-center study. *Perfusion.* 2021; 36 (6): 564–572. DOI: 10.1177/0267659120963885. PMID: 33021147.
 17. Zhang J., Merrick B., Correa G.L., Camporota L., Retter A., Doyle A., Glover G.W., et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: a case series. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 1–8. DOI: 10.1183/23120541.00463-2020. PMID: 33257913.
 18. Kon Z.N., Smith D.E., Chang S.H., Goldenberg R.M., Angel L.F., Carillo J.A., Geraci T.C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in severe COVID-19. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111 (2): 537–543. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.002. PMID: 32687823.
 19. Harnisch L.O., Moerer O. Contraindications to the initiation of veno-venous ECMO for severe acute respiratory failure in adults: a systematic review and practical approach based on the current literature. *Membranes* (Basel). 2021; 11 (8): 1–31. DOI: 10.3390/membranes11080584. PMID: 34436348.
 20. Shaefi S., Brenner S.K., Gupta S., O'Gara B.P., Krajewski M.L., Charytan D.M., Chaudhry S., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (2): 208–221. DOI: 10.1007/s00134-020-06331-9. PMID: 33528595.
 21. Enger T., Philipp A., Videm V., Lubnow M., Wahba A., Fischer M., Schmid C., et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014; 18 (2): 1–10. DOI: 10.1186/cc13824. PMID: 24716510.
 22. Herrmann J., Lotz C., Karagiannidis C., Weber-Carstens S., Kluge S., Putensen C., Wehrfritz A., et al. Key characteristics impacting survival of COVID-19 extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 1–14. DOI: 10.1186/s13054-022-04053-6. PMID: 35765102.
 23. Supady A., DellaVolpe J., Taccone F.S., Scharpf D., Ulmer M., Lepper P.M., Halbe M., et al. Outcome prediction in patients with severe COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation — a retrospective international multicenter study. *Membranes* (Basel). 2021; 11 (3): 1–12. DOI: 10.3390/membranes11030170. PMID: 33673615.
 24. Wu M.Y., Chang Y.S., Huang C.C., Wu T.I., Lin P.J. The impacts of baseline ventilator parameters on hospital mortality in acute respiratory distress syndrome treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2017; 17 (1): 1–11. DOI: 10.1186/s12890-017-0520-5. PMID: 29221484.
 25. Tabatabai A., Ghneim M.H., Kaczorowski D.J., Shah A., Dave S., Haase D.J., Vesselinov R., et al. Mortality risk assessment in COVID-19 venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112 (6): 1983–1989. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.050. PMID: 33485917.
 26. Nessler N., Fadel G., Mansour A., Para M., Falcoz P.E., Mongardon N., Porto A., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure related to COVID-19: a nationwide cohort study. *Anesthesiology.* 2022; 136 (5): 732–748. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004168. PMID: 35348610.
 27. Supady A., Combes A., Barbaro R.P., Camporota L., Diaz R., Fan E., Giani M., et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (10): 1326–1337. DOI: 10.1007/s00134-022-06815-w. PMID: 35945343.
 28. MacLaren G., Schlapbach L.J., Aiken A.M. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation in neonatal, pediatric, and adult patients: a comprehensive narrative review. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21 (3): 283–290. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002190. PMID: 31688809.
 29. Franchineau G., Luyt C.E., Combes A., Schmidt M. Ventilator-associated pneumonia in extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients. *Ann Transl Med.* 2018; 6 (21): 427. DOI: 10.21037/atm.2018.10.18. PMID: 30581835.
 30. Андреев С.С., Кецало М.В., Нарусова П.О., Лысенко М.А. Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (2): 4–13. Andreev S.S., Ketskalov M.V., Narusova P.O., Lysenko M.A. Secondary infections in patients with extremely severe COVID-19 during ECMO therapy. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (2): 4–13. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2265.
 31. Vigneshwar N.G., Masood M.F., Vasic I., Krause M., Bartels K., Lucas M.T., Bronsert M., et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation support in patients with COVID-19 respiratory failure: a multicenter study. *JTCVS Open.* 2022; 12: 211–220. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.08.007. PMID: 36097635.
 32. Azoulay É., Thiéry G., Chevrete S., Moreau D., Darmon M., Bergeron A., Yang K., et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* (Baltimore). 2004; 83 (6): 360–370. DOI: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb. PMID: 15525848.
 33. Lecuyer L., Chevrete S., Guidet B., Aegerter P., Martel P., Schlemmer B., Azoulay E. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2008; 32 (3): 748–754. DOI: 10.1183/09031936.00142907. PMID: 18448491.
 34. Minne L., Abu-Hanna A., de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review. *Crit Care.* 2008; 12 (6): 1–13. DOI: 10.1186/cc7160. PMID: 19091120.
 35. de Grooth H.J., Geenen I.L., Girbes A.R., Vincent J.L., Parienti J.J., Oudemans-van Straaten H.M. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 1–9. DOI: 10.1186/s13054-017-1609-1. PMID: 28231816.
 36. Safari S., Shojaei M., Rahmati F., Barartloo A., Hahshemi B., Forouzanfar M.M., Mohammadi E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients.

- Turk J Emerg Med.* 2016; 16 (4): 146–150. DOI: 10.1016/j.tjem.2016.09.005. PMID: 27995206.
37. Hayanga J.W.A., Kakuturu J., Dhamija A., Asad F., McCarthy P., Sappington P., Badhwar V. Cannulate, extubate, ambulate approach for extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023; 166 (4): 1132–1142. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.02.049. PMID: 35396123.
 38. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005. PMID: 32247631.
 39. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (7): 738–742. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30229-0. PMID: 32416769.
 40. Wengenmayer T., Schroth F., Biever P.M., Duerschmied D., Benk C., Trummer G., Kaier K., et al. Albumin fluid resuscitation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) therapy is associated with improved survival. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (12): 2312–2314. DOI: 10.1007/s00134-018-5443-y. PMID: 30430211.
 41. Jeon J.B., Lee C.H., Lim Y., Kim M.C., Cho H.J., Kim D.W., Lee K.S., et al. Hypoalbuminemia and albumin replacement during extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock. *J Chest Surg.* 2023; 56 (4): 244–251. DOI: 10.5090/jcs.22.130. PMID: 37096254.
 42. Staley E.M., Wool G.D., Pham H.P., Dalton H.J., Wong E.C.C. Extracorporeal corporeal membrane oxygenation: indications, technical considerations, and future trends. *Annals of Blood.* 2023; 7: 1–25. DOI: 10.21037/aob-21-85.
 43. Yang X., Hu M., Yu Y., Zhang X., Fang M., Lian Y., Peng Y., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome: a retrospective study from Hubei, China. *Front Med (Lausanne).* 2021; 12 (7): 1–8. DOI: 10.3389/fmed.2020.611460. PMID: 33511146.
 44. Ripoll B., Rubino A., Besser M., Patvardhan C., Thomas W., Sheares K., Shanahan H., et al. Observational study of thrombosis and bleeding in COVID-19 VV ECMO patients. *Int J Artif Organs.* 2022; 45 (2): 239–242. DOI: 10.1177/0391398821989065. PMID: 33506708.
 45. Журавель С.В., Иванов И.В., Талызин А.М., Клычникова Е.В., Буланов А.Ю., Попугаев К.А., Владимиров В.В., с соавт. Особенности изменений показателей системы гемостаза при экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 4 (19): 15–21. Zhuravel S.V., Ivanov I.V., Talyzin A.M., Klychnikova E.V., Bulanov A.Yu., Popugaev K.A., Vladimirov V.V., et al. Specific changes in hemostasis system parameters during extracorporeal membrane oxygenation in patients with a novel coronavirus infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2022; 4 (19): 15–21. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-15-21.
 46. Рыбалко А.С., Галкина С.Н., Сарыглар А.С., Колеров В.А., Воронин А.В., Переходов С.Н., Карпун Н.А. Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (6): 30–36. Rybalko A.S., Galkina S.N., Saryglar A.S., Kolerov V.A., Voronin A.V., Perekhonov S.N., Karpun N.A. Treating complications of extracorporeal life support in a patient with COVID-19 (case report). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (6): 30–36. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-30-36.
 47. Mansour A., Flecher E., Schmidt M., Rozec B., Gouin-Thibault I., Esvan M., Fougere C., et al; ECMOSARS Investigators. Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (8): 1039–1052. DOI: 10.1007/s00134-022-06794-y. PMID: 35829723.
 48. Jin Y., Zhang Y., Liu J., Zhou Z. Thrombosis and bleeding in patients with COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023; 7 (2): 1–17. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100103. PMID: 36999123.

Поступила 23.12.2023
Принята 25.06.2024