



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 18

Volume 18

№ 1

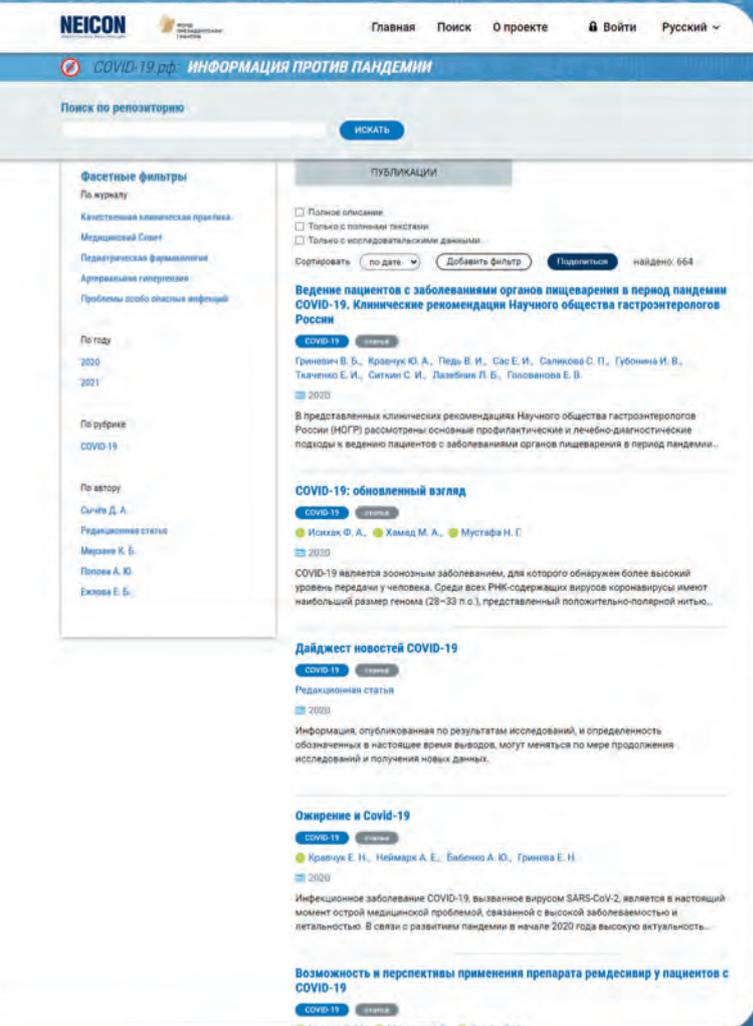


ИНФОРМАЦИЯ ПРОТИВ ПАНДЕМИИ
COVID-19
INFORMATION AGAINST PANDEMIC

Москва
Moscow
2022



COVID-19.РФ: ИНФОРМАЦИЯ ПРОТИВ ПАНДЕМИИ



The screenshot shows the NEICON website interface for the COVID-19.RF project. It includes a search bar, navigation tabs (Главная, Поиск, О проекте, Войти, Русский), and a sidebar with filters for journals, medical council, and authors. The main content area displays a list of publications with titles, authors, and dates.

Цель проекта:

Обеспечение легального открытого доступа к российскому сегменту научной информации о COVID-19.

Задачи:

- Разработка программного обеспечения для создания коллекции COVID-19.рф: информация против пандемии
- Наполнение коллекции COVID-ресурсами проекта «Открытая наука России» и ресурсами платформ eIpub.ru и preprints.ru: журнальными статьями и препринтами
- Масштабирование коллекции за счет использования международных наукометрических баз данных (МНБД)
- Продвижение проекта и обучение пользователей
- Интеграция российского проекта в мировое информационное пространство по коронавирусам с тегом #COVID-19
- Целевая аудитория: лица, участвующие в борьбе с пандемией COVID-19, и лица, пострадавшие от коронавирусной инфекции и испытывающие проблемы доступа к достоверной информации о COVID-19 в условиях «инфодемии» — распространения недостоверной информации

Приглашаем всех заинтересованных лиц подписать Декларацию об объединении усилий научного сообщества в борьбе с COVID-19 и присоединиться к проекту «COVID-19.рф: информация против пандемии» <https://covid19.neicon.ru/>



ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ**OBŜAÂ REANIMATOLOGIÂ**

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ, RSCI на платформе WoS CA, DOAJ и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний», Москва, Россия



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

GENERAL REANIMATOLOGY**OBŜHCHAYA REANIMATOLOGIYA**

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

- Covers issues of critical care medicine
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- Included in SCOPUS (since 2015), RINTs, RSCI on the WoS CA platform, DOAJ, and other databases, as well as in the Official list of editions recommended for publication of dissertations (PhD, DSci) by the Russian Higher Attestation Commission

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, зам. гл. ред., д. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д. м. н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (г. Нижний Новгород, Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университета Либре (г. Брюссель, Бельгия)

А. М. ГОЛУБЕВ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)

Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia) Jean-Louis VINCEN, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)

Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSci, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д. м. н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)

М. Н. ЗАМЯТИН, д. м. н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

Б. ЗАУГЕЛЬ, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)

Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)

Н. А. КАРПУН, д. м. н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)

М. Ю. КИРОВ, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)

И. А. КОЗЛОВ, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбург (г. Питтсбург, США)

Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)

К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)

С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)

В. И. РЕШЕТНЯК, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (г. Москва, Россия)

Д. М. САБИРОВ, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан)

Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)

Н. Д. УШАКОВА, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

А. М. ЧЕРНЫШ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

М. В. ПИСАРЕВ, к. м. н., доцент, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, переводчик и редактор английских текстов (г. Москва, Россия)

И. В. ГОЛУБЕВА, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, ответственный секретарь (г. Москва, Россия)

М. Я. ЯДГАРОВ, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, рецензент методов статистической обработки данных (г. Москва, Россия)

О. Л. РОМАНОВА, к. б. н., библиограф, РУДН (г. Москва, Россия)

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru

Контакты с редакцией:
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Доступ к контенту: под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.

Цена свободная

Подписано в печать: 16.02.2022

Igor B. ZABOLOTSKIИ, MD, PhD, DSci, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Jean-Marc CAVAILLON, DSci, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSci, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. KIROV, MD, DSci, Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSci, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANЕК, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSci, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Svetlana A. PEREPELTSА, MD, DSci, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSci, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)

Djurabay M. SABIROV, DSci, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSci, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSci, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DS., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Mikhail V. PISAREV, Translator and English Text Editor, MD, PhD, associate professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Natalya V. GOLUBEVA, Managing Editor, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Mikhail Ya. YADGAROV, Statistical Data Reviewer, MD with advanced diploma in computer science, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Olga L. ROMANOVA, Bibliographer, PhD, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

«Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: om@aov.ru

Contacts:

25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia.

Tel. +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription:

Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 16.02.2022

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	CLINICAL STUDIES
<p>Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 <i>М. В. Бычинин, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель, А. И. Минец, Н. А. Кольшикина, Я. Б. Голобокова</i></p>	<p>4 Nosocomial Infection in Patients with Severe and Critical COVID-19 <i>Mikhail V. Bychinin, Igor O. Antonov, Tatiana V. Klypa, Irina A. Mandel, Andrey I. Minets, Nadezhda A. Kolyshkina, Yana B. Golobokova</i></p>
<p>Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 <i>М. В. Толочко, И. Н. Лейдерман, О. А. Хохунов, В. А. Мазурок, Р. Е. Ржеутская</i></p>	<p>11 Assessment of Clinical Efficacy of Dexamethasone in Patients with Moderate COVID-19 <i>Mariya V. Tolochko, Iliya N. Leyderman, Oleg A. Khokhunov, Vadim A. Mazurok, Rita E. Rzheutskaya</i></p>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ	FOR PRACTITIONER
<p>Показатели функции диафрагмы у пациентов с COVID-19 тяжелого течения <i>А. Ю. Яковлев, А. А. Певнев, М. С. Белоус, В. Н. Максимычев, С. И. Чистяков</i></p>	<p>17 Diaphragm Function Parameters in Patients with Severe COVID-19 <i>Alexey Y. Yakovlev, Alexey A. Pevnev, Mikhail S. Belous, Valery N. Maksimychyev, Sergey I. Chistyakov</i></p>
<p>Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение) <i>Н. А. Лестева, Г. Ю. Рыбаков, И. Н. Данилов, А. А. Ковалев, А. Н. Кондратьев</i></p>	<p>23 Spontaneous Intramuscular Hematomas in Patients with Severe COVID-19 (Case Report) <i>Nataliia A. Lesteva, Gennadiy Yu. Rybakov, Ivan N. Danilov, Anatoliy N. Kondratyev</i></p>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p>Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) <i>С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин, И. В. Хапов, М. Е. Политов, Е. Л. Буланова</i></p>	<p>31 Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID-19 (Review) <i>Sergey V. Sokologorskiy, Aleksey M. Ovechkin, Ivan V. Khapov, Mikhail E. Politov, Ekaterina L. Bulanova</i></p>
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ	LETTERS
<p>Дексаметазон и SARS-CoV-2: опасная пандемия применения стероидов (письмо в редакцию) <i>А. Беллетти, С. Фрезилли, Дж. Ландони, А. Дзангрилло</i></p>	<p>39 Dexamethasone and SARS-CoV-2: the Dangerous Steroids Pandemic (Letter to the Editorial Office) <i>Alessandro Belletti, Stefano Fresilli, Giovanni Landoni, Alberto Zangrillo</i></p>
<p>Основная информация для подачи статьи в журнал «Общая реаниматология»</p>	<p>41 Basic Information for Manuscript Submission to the Journal «General Reanimatology»</p>
<p>Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2021 год</p>	<p>44 Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2021</p>

Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

М. В. Бычинин¹, И. О. Антонов¹, Т. В. Клыпа¹, И. А. Мандель^{1,2*},
А. И. Минец¹, Н. А. Кольшкшина¹, Я. Б. Голобокова¹

¹ Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научный 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 Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Nosocomial Infection in Patients with Severe and Critical COVID-19

Mikhail V. Bychinin¹, Igor O. Antonov¹, Tatiana V. Klypa¹, Irina A. Mandel^{1,2*},
Andrey I. Minets¹, Nadezhda A. Kolyshkina¹, Yana B. Golobokova¹

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

Для цитирования: М. В. Бычинин, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель, А. И. Минец, Н. А. Кольшкшина, Я. Б. Голобокова. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Определить этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включили 168 пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У пациентов регистрировали все случаи инфекции, клинико-лабораторную характеристику и исход.

Результаты. Внутрибольничную инфекцию выявили у 82 (48,8%) из 168 пациентов, чаще у мужчин ($p=0,028$). Всего регистрировали 232 эпизода внутрибольничной инфекции: вентилятор-ассоциированную пневмонию (48,2%), инфекцию кровотока (39,2%), внутрибольничную пневмонию/трахеобронхит (13,4%) и мочевую инфекцию (5,2%). Основными возбудителями внутрибольничной инфекции были резистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция развивалась в среднем на 6-й [3; 9] день нахождения в ОРИТ, была ассоциирована с исходной тяжестью состояния, определяемой по ряду параметров: SOFA ($p=0,016$), SpO₂ ($p=0,005$), выраженности лимфопении ($p=0,003$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p=0,004$), концентрации С-реактивного белка ($p=0,01$), аспартаминотрансферазы ($p=0,022$), витамина Д ($p=0,035$). Пациенты, у которых была диагностирована инфекция, в сравнении с пациентами без инфекции, чаще нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (67,6 и 32,4%, $p<0,001$), высокопоточной кислородотерапии (50,0 и 31,0%, $p=0,020$), заместительной почечной терапии (36,8 и 9,3%, $p=0,003$), имели большую продолжительность нахождения в ОРИТ (13 [9; 18] и 4 [2; 8], $p<0,001$), большую продолжительность пребывания в стационаре (19 [14; 29] и 15 [11; 20], $p=0,001$) и летальность (47 (57,3%) и 25 (29,0%), $p<0,001$).

Заключение. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 выявили высокую частоту внутрибольничной инфекции, которая негативно влияла на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных палочек. Прокальцитонин является полезным биомаркером для идентификации бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; внутрибольничная инфекция; реанимация и интенсивная терапия; исход

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

Summary

The aim of the study was to determine the etiology and frequency of nosocomial infections in patients with severe and critical COVID-19.

Material and methods. A retrospective, single-center study included 168 patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU). All episodes of infection, clinical and laboratory characteristics, and outcome were documented in patients.

Results. Hospital-acquired infections were detected in 82 (48.8%) of 168 patients, more frequently in men ($P=0.028$). A total of 232 episodes of nosocomial infections were observed including ventilator-associated pneumonia (48.2%), bloodstream infection (39.2%), nosocomial pneumonia/tracheobronchitis (13.4%), and urinary tract infection (5.2%). The main causative agents of nosocomial infections were resistant strains of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. Infections developed on the average on day 6 [3; 9] of ICU stay and were associated with the initial severity of the patients assessed by SOFA ($P=0.016$), SpO_2 ($p=0.005$), lymphopenia severity ($P=0.003$), Neutrophil-Lymphocyte Ratio ($P=0.004$), C-reactive protein ($P=0.01$), aspartate aminotransferase (AST) level ($P=0.022$), or vitamin D ($P=0.035$) levels. Patients diagnosed with infection were more likely than those without infections to require mechanical ventilation (67.6% vs 32.4%, $P<0.001$), high-flow oxygen therapy (50.0% vs 31.0%, $P=0.020$), renal replacement therapy (36.8% vs 9.3%, $P=0.003$), and had longer ICU length of stay (13 [9; 18] vs 4 [2; 8], $P<0.001$), hospital length of stay (19 [14; 29] vs 15 [11; 20], $P=0.001$) and mortality (47 (57.3%) vs 25 (29.0%), $P<0.001$).

Conclusion. In patients with severe and critical COVID-19 a high incidence of nosocomial infections was found, which negatively affected the outcome. In more than half of the cases, the infection was caused by resistant strains of Gram-negative bacilli. Procalcitonin is a useful biomarker for identifying bacterial infection in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; nosocomial infection; intensive care; outcome

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

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-4-10

Введение

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2), стала масштабной социальной и финансовой проблемой, которая поставила ряд неотложных вопросов и задач перед специалистами интенсивной терапии и в медицине в целом. Одной из основных проблем, вызванной этой инфекцией, стало большее количество пациентов с дыхательной недостаточностью, нуждающихся в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 2].

Развитие гипериммунной воспалительной реакции в патогенезе новой коронавирусной инфекции (COronaVirus Disease 2019 — COVID-19) явилось основанием для использования в схемах лечения ряда иммуномодулирующих препаратов [3]. Применение глюкокортикостероидов в различных дозах и схемах, генно-инженерных биологических препаратов, таких как тоцилизумаб и олоклизумаб, все это примеры попыток иммуномодуляции при борьбе с разрушительными эффектами COVID-19.

Доказательства эффективности и возможных побочных эффектов этих препаратов только сейчас начинают появляться после того, как эти методы лечения стали широко применяться в разгар пандемии [4, 5]. По результатам единичных публикаций частота суперинфекции у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19

варьирует от 3,6 до 24% [6, 7], данные о суперинфекции у пациентов в ОРИТ с тяжелым и крайне тяжелым течением в литературе представлены ограничено.

Цель работы — определить этиологию и частоту внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Материал и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включили 168 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с 06 апреля по 01 июля 2020 года. В этот период центр был перепрофилирован в инфекционный стационар по лечению больных с COVID-19. Диагностику новой коронавирусной инфекции, оценку тяжести болезни и лечение проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [8]. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол заседания № 5 от 3 июня 2020 г.).

У включенных в исследование больных регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии, стандартные лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), баллы SOFA, локализацию и возбудителя инфекции, клинический исход. В исследование включили только случаи с подтвержденной внутри-

больничной инфекцией, определяемые наличием положительной культуры в диагностически значимом титре, и клинических признаков инфекции и/или ухудшение органной недостаточности [9]. Микроорганизмы считали полирезистентными, если они были устойчивы к ≥ 1 антибиотику как минимум в 3 группах антибактериальных препаратах [10].

Количественные данные представили в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%), категориальные — в виде абсолютного количества (*n*) и доли (%). Для анализа количественных признаков после проверки нормальности распределения с применением критерия Колмогорова–Смирнова использовали непараметрические критерии. Для изучения различий количественных признаков использовали критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney). Для категориальных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. 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

Внутрибольничную инфекцию выявили у 82 (48,8%) из 168 пациентов. Пациенты с инфекцией и без инфекции не различались по возрасту, однако выявили различия по исходной тяжести состояния (баллы SOFA, значения SpO₂) и по полу (табл. 1). Дыхательная недостаточность служила основной причиной поступления большинства пациентов в ОРИТ.

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет были наиболее частыми сопутствующими патологиями у пациентов обеих групп. Однако статистически значимых различий по сопутствующей патологии между группами не выявили. В группе пациентов с инфекцией, в отличие от группы пациентов без инфекции, чаще использовали норэпинефрин (76,8 и 31,3%, соответственно, $p < 0,001$), проводили респираторную терапию: ИВЛ (67,6 и 32,4%, $p < 0,001$), высокопоточную кислородотерапию (50,0 и 31,0%, $p = 0,033$).

Таблица 1. Основные характеристики и исходы пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия инфекции.

Показатели	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	Пациенты с инфекцией, <i>n</i> =82	Пациенты без инфекции, <i>n</i> =86	
Клиническая характеристика			
Возраст, лет	64 [57; 76]	67 [57; 74]	0,763
Мужчины, <i>n</i> (%)	46 (56,1)	35 (39,3)	0,066
SOFA, баллы	2 [1; 3]	2 [1; 2]	0,160
SOFA, баллы (5-е сутки)	5 [3; 7]	3 [2; 4]	0,060
SOFA, баллы (10-е сутки)	6 [4; 9]	4 [3; 7]	0,136
SpO ₂ , %	85 [80; 88]	88 [80; 93]	0,005
APACHE II	14 [11; 18]	13 [10; 13]	0,179
Сопутствующая патология			
ИБС, <i>n</i> (%)	37 (45,0%)	42 (48,8%)	0,569
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	59 (72,0%)	60 (70,0%)	0,846
Прием ингибиторов АПФ, <i>n</i> (%)	32 (39,5%)	36 (40,9%)	0,853
ХБП, <i>n</i> (%)	3 (3,7%)	10 (11,6%)	0,053
Заболевания печени, <i>n</i> (%)	3 (3,7%)	3 (3,5%)	0,953
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	30 (36,6%)	26 (30,2%)	0,383
Заболевания легких, <i>n</i> (%)	11 (13,4%)	6 (7,0%)	0,167
Цереброваскулярные заболевания, <i>n</i> (%)	12 (15,0%)	20 (23,5%)	0,224
Онкологические заболевания, <i>n</i> (%)	5 (6,1%)	11 (12,8%)	0,140
Органная поддержка и терапия			
ИВЛ, <i>n</i> (%)	75 (67,6%)	36 (32,4%)	<0,001
ИВЛ-дни	11 [8; 16]	2 [0; 9]	<0,001
Прон-позиция, <i>n</i> (%)	70 (85,9%)	45 (52,0%)	<0,001
Высокопоточная кислородотерапия, <i>n</i> (%)	40 (50,0%)	27 (31,0%)	0,033
Высокопоточная кислородотерапия, дни	1 [1; 3]	4 [1; 6]	0,020
Заместительная почечная терапия, <i>n</i> (%)	30 (36,8)	8 (9,3)	0,001
Использование норэпинефрина, <i>n</i> (%)	63 (76,8)	27 (31,3)	<0,001
Глюкокортикостероиды, <i>n</i> (%)	25 (30,0)	19 (22,0)	0,139
Использование антибактериальных препаратов до ОРИТ (<i>n</i> =128)	74/70 (94,5)	54/49 (90,7)	0,450
Исходы			
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	13 [9; 18]	4 [2; 8]	<0,001
Продолжительность пребывания в клинике, дни	19 [14; 29]	15 [11; 20]	0,001
Летальность в ОРИТ, <i>n</i> (%)	47 (57,3)	25 (29,0)	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25–0,75), абсолютных (*n*) и относительных (%) частот. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ХБП — хроническая болезнь почек; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия инфекции.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Пациенты с инфекцией, n=82	Пациенты без инфекции, n=86	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0 [6,4; 10,9]	8,0 [6,8; 11,8]	0,530
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,69 [0,5; 0,9]	0,88 [0,6; 1,3]	0,003
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	10,4 [7,2; 14,8]	7,6 [4,3; 13,1]	0,004
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	203 [170; 272]	214 [155; 300]	0,856
Ферритин, мкг/л	911 [540; 1700]	628 [402; 1159]	0,070
ИЛ-6, пг/мл	183 [66; 321]	139 [50; 636]	0,901
Д-димер, нг/мл	0,9 [0,56; 2,06]	0,8 [0,4; 1,8]	0,318
Фибриноген, г/л	4,0 [3,2; 4,9]	4,2 [3,3; 5,0]	0,588
Прокальцитонин, нг/мл	0,4 [0,18; 0,97]	0,26 [0,13; 0,65]	0,157
Прокальцитонин, нг/мл (5-е сутки)	1,52 [0,70; 5,59]	0,41 [0,30; 1,83]	0,031
Прокальцитонин, нг/мл (10-е сутки)	1,32 [0,42; 8,99]	0,54 [0,50; 2,2]	0,001
С-реактивный белок, мг/л	152 [98,9; 237,2]	102,3 [46,9; 159,3]	0,010
Витамин Д, нг/мл	9,0 [5,3; 11,9]	12,7 [9,1; 19,7]	0,035
АСТ, Ед/л	48 [33; 64]	39 [28; 52]	0,022
АЛТ, Ед/л	35 [26; 54]	30 [22; 47]	0,069
Креатинин, мкмоль/л	71 [63; 91]	76 [61; 106]	0,376
Билирубин, мкмоль/л	12 [8; 16]	11 [8; 15]	0,702
Глюкоза, ммоль/л	8 [7; 11]	8 [6; 11]	0,222

Примечание. Данные представлены в виде медианы и процентилей (0,25–0,75). ИЛ-6 — интерлейкин 6; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Также в группе пациентов с инфекцией чаще проводили заместительную почечную терапию (36,8 и 9,3%, соответственно, $p=0,001$), несмотря на то, что исходно в данной группе пациентов с ХБП было значительно меньше, чем в группе пациентов без инфекции (11,6 и 3,7%, $p=0,053$). Данные о приеме антибактериальных препаратов до поступления в ОРИТ были доступны у 128 из 168 пациентов. В обеих группах пациентов отметили частое назначение антибактериальных препаратов (94,5 и 90%).

Из лабораторных показателей в группах пациентов с инфекцией и без инфекции статистически значимые различия выявили по числу лимфоцитов ($p=0,003$), нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ($p=0,004$), концентрации С-реактивного белка ($p=0,01$), АСТ ($p=0,022$) и витамина Д ($p=0,035$) (табл. 2). При изучении динамики содержания прокальцитонина выявили статистически значимые различия на 5-й ($p=0,031$) и 10-й ($p=0,001$) дни.

Первые случаи развития инфекции диагностировали в среднем через 6 [3; 9] дней после поступления пациента в ОРИТ. Всего регистрировали 232 эпизода внутрибольничной инфекции, возникшей у 82 пациентов во время пребывания в ОРИТ (у 35 пациентов было 2 различных эпизода инфекции, у 12 пациентов их было 3, у 9 — 4, еще у 9 — 5 и у одного — 6). Из исследования исключили 67 случаев положительных культур (12 посевов крови, 20 — мочи, 33 — мокроты из нижних дыхательных путей), которые считали контаминациями. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являлись вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) — 98 (48,0%) эпизо-

дов и инфекция кровотока (ИК) — 91 (39,0%) эпизод (табл. 3)

Наиболее частыми патогенами у пациентов с инфекцией кровотока были *Acinetobacter baumannii* (34,0%) и *Klebsiella pneumoniae* (25,0%). Грамположительные бактерии выявляли значительно реже (*Coagulase-negative staphylococci* — 15,0%, *E. faecium* — 8,0%, *E. faecalis* — 3,0%), *Candida albicans* определили в 1,0% случаев. Грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями инфекции дыхательных путей, включая ВАП и внутрибольничную пневмонию/трахеобронхит (*Acinetobacter baumannii* — 51,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 27,0%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%). *Aspergillus* spp. был изолирован в одном случае ВАП. Возбудителями мочевой инфекции преимущественно были *E. faecium* (25,0%) и *E. faecalis* (25,0%) (табл. 3).

Все штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Stenotrophomonas maltophilia* были полирезистентными.

Пациенты, у которых диагностировали инфекцию, в сравнении с пациентами без инфекции, имели большую продолжительность нахождения в ОРИТ (13 [9; 18] и 4 [2; 8], соответственно; $p<0,001$), большую продолжительность пребывания в стационаре (19 [14; 29] и 15 [11; 20], соответственно; $p=0,001$) и выше летальность (47 (57,3%) и 25 (29,0%), соответственно; $p<0,001$). Септический шок развился у 52 (63%) пациентов с инфекцией.

Обсуждение

Мы провели анализ внутрибольничной инфекции у пациентов с тяжелым и крайне тяже-

лым течением COVID-19. Насколько нам известно, это одна из первых работ в Российской Федерации, в которой определена частота и этиологический профиль суперинфекции у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, а также представлена клинико-лабораторная характеристика и исход пациентов.

Частота развития нозокомиальной инфекции составила 48,8% и была несколько выше в сравнении с результатами других исследований [5, 7, 11, 12]. Такое несоответствие может быть связано с характеристикой когорты, состоявшей только из больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Внутрибольничная суперинфекция была представлена ВАП, трахеобронхитом/внутрибольничной пневмонией, ИК, мочевой инфекций, то есть инфекционными осложнениями, часто возникающими у пациентов ОРИТ. Следует отметить высокую долю пациентов с ИК — 39,0% от всех эпизодов инфекции, хотя вне пандемии частота ИК была значительно меньше. Высокая частота ИК могла быть обусловлена огромной нагрузкой на персонал ОРИТ во время пика пандемии COVID-19, связанной с увеличением пропускной способности отделения на 250% для размещения всех пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. Первоочередное внимание в период пандемии уделялось инфекции передающейся воздушно-капельным путем, в то время как обычным методам инфекционного контроля (уход за центральным венозным катетером/трахеостомой) могло быть уделено меньше внимания [13].

Наиболее частыми возбудителями внутрибольничной инфекции были *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. По данным зарубежных авторов, грамотрицательные бактерии также являлись наиболее частыми возбудителями поздней внутрибольничной инфекции у пациентов с COVID-19 [14, 15], в то время как ранняя суперинфекция была представлена преимущественно грамположительными микроорганизмами [16]. Несмотря на распространенность штаммов *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, резистентных к большинству антибиотиков в Российской Федерации [17], определенную роль в развитии резистентности могло сыграть необоснованное применение антибактериальных препаратов при рекомендованном лечении COVID-19 [8, 18]. Согласно первым рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с COVID-19 [8] более чем 90% пациентов до поступления в ОРИТ получали эмпирическую антибактериальную терапию цефалоспоридами III поколения и макролидами. Однако коинфекцию у пациентов с COVID-19 в ОРИТ выявляли редко. Это также подтверждается данными других исследований [5, 6]. Тяжелое течение COVID-19 может имитировать бак-

Таблица 3. Микробиологические данные в зависимости от типа инфекции.

Бактериальная/грибковая суперинфекция	n=232
Инфекция кровотока	n=91 (39,2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31 (34,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (25,0%)
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (methicillin-resistant)	14 (15,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 (9,0%)
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (9,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (3,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (3,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,0%)
<i>Candida albicans</i>	1 (1,0%)
Вентилятор-ассоциированная пневмония	n=98 (42,2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	52 (53,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25 (26,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (10,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (4,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	4 (4,0%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2,0%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (1,0%)
Внутрибольничная пневмония/трахеобронхит	n=31 (13,4%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14 (45,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (32,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (16,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (6,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	1 (3,0%)
Мочевая инфекция	n=12 (5,2%)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (25,0%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (25,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (16,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (16,7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (8,2%)
<i>Candida non-albicans</i> (<i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i>)	2 (16,7%)
<i>Candida albicans</i>	2 (16,7%)

териальный сепсис [19], и это, безусловно, побудило многих врачей назначить антибиотики, что затем оказалось неоправданным.

В отличие от работы Bartolletti и соавт. [20] мы не выявили большую частоту инфекции, вызванной *Aspergillus* spp. Вероятно, что такое расхождение могло быть обусловлено отсутствием систематического микробиологического скрининга при данной инфекции в нашей клинике.

Развитие внутрибольничной суперинфекции ассоциировалось с тяжестью COVID-19. Выявили статистически значимые различия в группах пациентов с инфекцией и без инфекции между рядом показателей: баллами SOFA, SpO₂, числом лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношением, СРБ. Данные клинико-лабораторные характеристики были ранее описаны как показатели тяжести состояния и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [7, 12]. Статистически значимые различия содержания прокальцитонина в группах пациентов с инфекцией и без инфекции были выявлены только на 5-й и 10-й день. Его повышение у пациентов с COVID-19 отражает реакцию организма на бактериальную инфекцию и не зависит от гипериммунной воспали-

тельной реакции. По нашему мнению, определение прокальцитонина в динамике позволяет идентифицировать пациентов с вторичной бактериальной инфекцией и должно использоваться рутинно у пациентов с COVID-19 как для инициации антибактериальной терапии, так и для оценки ее эффективности.

Вторичная суперинфекция чаще развивалась у пациентов с COVID-19 мужского пола. Известно, что риск развития тяжелой формы COVID-19 и неблагоприятного исхода выше у мужчин [5]. Dananche и соавт. [21] определили мужской пол как фактор риска развития ВАП. Одним из объяснений этого феномена могут быть различия в иммунологическом ответе, связанные с генетическими особенностями и гормональным статусом [22]. Выявленные статистически значимые различия в концентрации витамина Д у пациентов с инфекцией и без инфекции указывают на его протективную роль при бактериальной инфекции и сепсисе [23]. Кроме этого, концентрация витамина Д менее 10 нг/мл является независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24].

В процессе исследования глюкокортикостероиды были наиболее часто используемыми иммуномодулирующими препаратами. Согласно данным рандомизированного исследования RECOVERY [25], использование дексаметазона сопровождалось снижением 28-дневной летальности среди тех пациентов с COVID-19, кому проводилась ИВЛ или ингаляция кислорода. Однако данных о развитии инфекционных осложнений в данном исследовании не приводится. Мы не выявили различий по частоте использования глюкокортикостероидов среди групп пациентов с внутрибольничной инфекцией и без нее. По результатам работы T. Vardi и соавт. [26] использование глюкокортикостероидов было единственным фармакологическим лечением, которое ассоциировалось с развитием внутрибольничной инфекции (хотя это не получило статистического подтверждения при многофакторном анализе), но их применение не оказало влияния на летальность.

Литература

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Möhlenkamp S, Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz*. 2020; 1–3. DOI: 10.1007/s00059-020-04923-1.
3. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'Callaghan A, Pardos-Gea J, Quintana A, Mekinian A, Anunciacion-Llunell A, Miró-Mur F. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2020; 19 (7): 102569. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102569.
4. Cataño-Correa J.C., Cardona-Arias J.A., Porras Mancilla J.P., García M.T. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized

В проведенном исследовании развитие внутрибольничной инфекции сопровождалось повышенной летальностью, большей продолжительностью нахождения больных в ОРИТ и стационаре, увеличением длительности ИВЛ. В группе пациентов с инфекцией у 63% развился септический шок. Влияние инфекционных осложнений на исход у пациентов в ОРИТ хорошо изучено и описано в литературе [27, 28]. В исследовании испанских авторов [26] было выявлено, что у пациентов с COVID-19 внутрибольничная инфекция является независимым фактором неблагоприятного исхода и одной из основных причин смерти у трети умерших пациентов. В другом недавнем исследовании [29] показано, что развитие септического шока у пациентов с COVID-19 увеличивает шансы развития летального исхода в 58 раз (OR (95% CI): 58,1 (5,97–7812,8), $p < 0,001$).

Выполненное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, учитывали только те эпизоды инфекции, которые были документированы результатом бактериологического исследования, поэтому некоторые эпизоды инфекции могли отсутствовать. Во-вторых, исследование было ограничено одним учреждением, имеющим собственную местную эпидемиологию устойчивости к противомикробным препаратам, что может ограничить возможность обобщения результатов. В-третьих, не исключено влияние конфаундинг-эффекта на полученные результаты по причине ретроспективного характера выборки.

Заключение

У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 выявили высокую частоту внутрибольничной инфекции, которая негативно влияла на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Прокальцитонин является полезным биомаркером для идентификации бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One*. 2021; 16 (7): e0254671. DOI: 10.1371/journal.pone.0254671.

5. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (9): 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530.
6. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
7. Musuiza J.S., Watson L., Parmasad V., Putman-Buehler N., Christensen L., Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (5): e0251170. DOI: 10.1371/journal.pone.0251170.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

- Версия 7 от 03.06.2020. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Ссылка активна на 05.09.20. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
9. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36 (5): 309–332. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
 10. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (3): 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
 11. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
 12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
 13. Zhou P., Liu Z., Chen Y., Xiao Y., Huang X., Fan X-G. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. *Infect Control Hosp Epidemiol*. DOI: 10.1017/ICE.2020.156.
 14. Giacobbe D.R., Battagliani D., Ball L., Brunetti I., Bruzzone B., Codda G., Cre A., De Maria A., Dentone Ch., Di Biagio A., Icardi G., Magnasco L., Marchese A., Mikulska M., Orsi A., Patroniti N., Robba Ch., Signori A., Taramasso L., Vena A., Pelosi P., Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European journal of clinical investigation*. 2020; 50 (10): e13319. DOI: 10.1111/eci.13319.
 15. Dugnon E., Camélena F., Deniau B., Habay A., Coutrot M., Ressaire Q. Bacterial Pneumonia in COVID-19 Critically Ill Patients: A Case Series. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 72 (5): 905–906. DOI: 10.1093/cid/ciaa762.
 16. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaee A., Doosti Z., Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z.
 17. Куцвалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (3): 91–96. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96.
 18. Seligman R., Ramos-Lima L.F., Oliveira Vdo A., Sanvicente C., Sartori J., Pacheco E.F. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2013; 39 (3): 339–348. DOI: 10.1590/S1806-37132013000300011.
 19. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N., Su X., Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 9; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30920-X.
 20. Bartoletti M., Pascale R., Cricca M., Rinaldi M., Maccaro A., Bussini L., Fornaro G., Tonetti T., Pizzilli G., Francalanci E., Giuntoli L., Rubin A., Moroni A., Ambretti S., Trapani E., Vatamanu O., Ranieri V.M., Castelli A., Baiocchi M., Lewis R., Giannella M., Viale P.; PREDICO study group. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020; 28: ciaa1065. DOI: 10.1093/cid/ciaa1065.
 21. Dananché C., Vanhems P., Machut A., Aupée M., Bervas C., L'Héritier F., Lepape A., Lucet J.C., Stoeckel V., Timsit J.F., Berger-Carbonne A., Sève A., Bénet T.; Healthcare-Associated Infections (HAIs) Surveillance Network of ICUs (Réseau REA-Raisin). Trends of incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients admitted to French ICUs between 2007 and 2014. *Crit Care Med*. 2018; 46: 869–877. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003019.
 22. Lipsky M.S., Hung M. Men and COVID-19: A Pathophysiologic Review. *Am J Mens Health*. 2020; 14 (5): 1557988320954021. DOI: 10.1177/1557988320954021.
 23. Parekh D., Patel J.M., Scott A., Lax S., Dancer R.C., D'Souza V., Greenwood H., Fraser W.D., Gao F., Sapay E., Perkins G.D., Thickett D.R. Vitamin D Deficiency in Human and Murine Sepsis. *Crit Care Med*. 2017; 45 (2): 282–289. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002095.
 24. Bychinin M.V., Klypa T.V., Mandel I.A., Andrichenko S.A., Baklaushv V.P., Yusubaliev G.M., Kolyshkina N.A., Troitsky A.V. Low Circulating Vitamin D in Intensive Care Unit-Admitted COVID-19 Patients as a Predictor of Negative Outcomes. *J Nutr*. 2021; May12: nxab107. DOI: 10.1093/jn/nxab107.
 25. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
 26. Bardi T., Pintado V., Gomez-Rojo M., Escudero-Sanchez R., Azzam Lopez A., Diez-Remesal Y., Martinez Castro N., Ruiz-Garabajosa P., Pestaña D. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40 (3): 495–502. DOI: 10.1007/s10096-020-04142-w.
 27. Despotovic A., Milosevic B., Milosevic I., Mitrovic N., Cirkovic A., Jovanovic S., Stevanovic G. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit-Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020; 48 (10): 1211–1215. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.009.
 28. Signorini L., Moiola G., Calza S., Van Hauwermeiren E., Lorenzotti S., Del Fabro G., Renisi G., Lanza P., Saccani B., Zambolin G., Latronico N., Castelli F., Cattaneo S., Marshall J.M., Matteelli A., Piva S. Epidemiological and Clinical Characterization of Superinfections in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Critical care explor*. 2021; 3 (6): e0430. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000430.
 29. Al Mutair A., Al Mutairi A., Zaidi A.R.Z., Salih S., Alhumaid S., Rabaan A.A., Al-Omari A. Clinical Predictors of COVID-19 Mortality Among Patients in Intensive Care Units: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 3719–3728. DOI: 10.2147/IJGM.S313757.

Получила 09.09.2021, принято в печать 17.01.2022

Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19

М. В. Толочко¹, И. Н. Лейдерман^{1*}, О. А. Хохунов²,
В. А. Мазурок¹, Р. Е. Ржеутская¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккурадова, д. 2

² Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко, Россия, 196602, Санкт-Петербург (Пушкин), ул. Госпитальная, д. 7/2 А

Assessment of Clinical Efficacy of Dexamethasone in Patients with Moderate COVID-19

Mariya V. Tolochko¹, Iliya N. Leyderman^{1*}, Oleg A. Khokhunov²,
Vadim A. Mazurok¹, Rita E. Rzhetskaya¹

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, 2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

² Semashko City Hospital № 38, 7/2 A Gospitalnaya Str., 196602 St. Petersburg (Pushkin), Russia

Для цитирования: М. В. Толочко, И. Н. Лейдерман, О. А. Хохунов, В. А. Мазурок, Р. Е. Ржеутская. Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 11–16. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-11-16> [На русск. и англ.]

Резюме

Очевидно, что ключевая роль в тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) принадлежит иммунному ответу хозяина, который, прежде всего, проявляется гиперцитокинемией. В настоящее время изучается большое количество методов лечения, направленных на подавление гипервоспалительной реакции («цитокинового шторма»). Одним из таких методов является использование в лечении пациентов с COVID-19 кортикостероидов, в частности, дексаметазона.

Цель. Определение клинической эффективности дексаметазона у пациентов с двухсторонней полисегментарной пневмонией средней степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. На базе ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова МЗ РФ» и ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н. А. Семашко» провели ретроспективное исследование у 69 пациентов в возрасте от 31 до 88 лет с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, осложненной развитием внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонии среднетяжелой степени (КТ2–КТ3). В 1-ю группу включили 39 пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, получавших терапию в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций МЗ РФ (ВМР), включая дексаметазон. Дексаметазон вводили парентерально дважды в сутки в дозировке 12 мг утром и 8 мг вечером в течение первых трех суток, затем постепенно снижали дозу в течение 5–7 суток. Ингибиторы интерлейкина-6 пациентам этой группы не вводили. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов, получавших терапию в соответствии с актуальной версией ВМР, включая парентеральное введение одного из ингибиторов интерлейкина-6 (толицизумаб, олокизумаб, сарилумаб) по стандартной схеме. Дексаметазон пациентам этой группы не вводили.

Результаты. КТ картину, соответствующую 3-й и 4-й степени поражения легких на 7-е сутки выявили у 35,89% пациентов 1-й группы, в то время как при применении ингибиторов интерлейкина-6 аналогичную КТ картину обнаружили у 50% пациентов ($p=0,33$). На 14-е сутки статистически значимых отличий по данному показателю также не выявили. Длительность лихорадки в группе дексаметазона составила 3,69 (0,62; 6,76) суток, а в контрольной группе — 3,95 (0,61; 7,29) суток ($p=0,98$). Определенное значение имеет также выявленная тенденция к более низким показателям С-реактивного белка (СРБ) крови на 5-е и 7-е сутки в группе дексаметазона. Частота переводов пациентов в ОРИТ и койко-день в стационаре в группах статистически не различались.

Заключение. Дексаметазон имеет сопоставимую с антагонистами ИЛ-6 клиническую эффективность в комплексном лечении пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, о чем свидетель-

Адрес для корреспонденции:

* Лейдерман Илья Наумович
E-mail: inl230970@gmail.com

Correspondence to:

* Iliya N. Leyderman
E-mail: inl230970@gmail.com

ствует динамика КТ органов грудной клетки, длительности лихорадки, а также динамика СРБ сыворотки крови.

Ключевые слова: COVID-19; глюкокортикоиды; ингибиторы интерлейкина 6

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

The host immune response, primarily manifested by hypercytokinemia, obviously plays a key role in the development of severe novel coronavirus disease, COVID-19. Currently, numerous therapies aimed at suppressing the hyperinflammatory response and the «cytokine storm» are being investigated. One of these methods is the use of corticosteroids, particularly dexamethasone.

The aim was to assess the clinical efficacy of dexamethasone in patients with moderate bilateral multifocal pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus.

Material and methods. Sixty-nine patients aged from 31 to 88 years hospitalized in Almazov National Research Center and the Semashko City Hospital No 38 with SARS-CoV-2 coronavirus infection complicated by moderate (semiquantitative visual pulmonary lesion grading system CT 2–3 corresponding to 25–50% and 50–75% parenchymal involvement, respectively) community-acquired bilateral multifocal pneumonia were retrospectively studied. Group 1 included 39 patients with moderate coronavirus infection who received therapy according to the current version of the temporary guidelines (TG) of the Ministry of Health of the Russian Federation, including dexamethasone. The drug was administered parenterally twice daily in a dosage of 12 mg in the morning and 8 mg in the evening for the first three days, then the dose was gradually reduced over 5–7 days. No Interleukin-6 inhibitors were administered to patients in this group. Group 2 was composed of 30 patients who received therapy according to the current version of TG, including a parenteral interleukin-6 inhibitor (tocilizumab, olokizumab, or sarilumab) following the standard regimen. Patients in this group were not administered with dexamethasone.

Results. CT scans corresponding to severity grade 3 and 4 (50–75% and >75% involvement, respectively) lung lesions on Day 7 were found in 35.89% of group 1 patients, while similar CT scans were found in 50% of patients who received interleukin-6 inhibitors ($P=0.33$). On Day 14 no significant differences in this parameter were revealed as well. Duration of fever in the dexamethasone group was 3.69 (0.62; 6.76) days, while in the control group it was 3.95 (0.61; 7.29) days ($P=0.98$). There was a tendency to decreased blood C-reactive protein (CRP) values in the dexamethasone group on days 5 and 7. The frequency of transfer of patients to the ICU and hospital stay duration did not differ significantly between the groups.

Conclusion. Dexamethasone has comparable clinical efficacy with IL-6 antagonists in the comprehensive treatment of patients with moderate COVID-19 disease, which is confirmed by the chest CT evolution, duration of fever, and changes in serum CRP.

Keywords: COVID-19; glucocorticoids; interleukin-6 inhibitors

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-11-16

Введение

В 2019 году в Китае, в городе Ухань провинции Хубэй, впервые был выявлен вирус SARS-CoV2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию. [1] За короткий период времени вспышка этого заболевания приобрела масштабы пандемии. Согласно статистическим данным, по состоянию на 12 марта 2021 года в мире выявлено 119 748 246 случаев заболевания. Россия по числу заболевших занимает четвертое место среди всех стран (4 341 381) [2, 3]

Коронавирусная инфекция является серьезной проблемой для ученых и клиницистов всего мира и по сей день. Клиническая картина COVID-19 имеет обширный спектр проявлений, начиная с бессимптомного и малосимптомного течения, заканчивая тяжелой пневмонией с обширной площадью поражения легких и гипервоспалительным синдромом [4, 5].

Некоторые авторы выделяют три степени тяжести коронавирусной инфекции: легкое течение, имеющее неспецифические симптомы, такие как недомогание, сухой кашель, лихорадка; среднетяжелое течение — в форме вирусной пневмонии с кашлем, фебрильной лихорадкой и, возможно, гипоксией; тяжелое течение, проявляющееся внелегочным системным гипервоспалительным синдромом. Очевидно, что основная роль в тяжелом течении COVID-19 принадлежит иммунному ответу хозяина, который, прежде всего, проявляется гиперцитокинемией [6, 7].

В настоящее время изучается большое количество методов лечения, направленных на подавление гипервоспалительной реакции, но ни один из них не имеет убедительных доказательств эффективности. Одним из таковых является использование кортикостероидов, в частности, дексаметазона. В настоящее время

проведено немало исследований, оценивающих эффективность и безопасность применения дексаметазона для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью коронавирусной инфекции [8,9].

В марте 2020 года Jamaati H. et al. провели исследование, включавшее в себя 50 пациентов, 25 из которых получали дексаметазон в дозировке 20 мг в течение первых пяти дней с момента госпитализации, а затем 10 мг с шестого по десятые дни. Согласно результатам данного исследования, 92% пациентов в группе дексаметазона и 96% в контрольной группе ($p=0,500$) нуждались в неинвазивной вентиляции легких среди них 44% в группе дексаметазона и 52% в контрольной группе нуждались в ИВЛ ($p=0,389$). Авторы исследования обратили внимание на результаты МСКТ легких — в группе дексаметазона улучшения наблюдались у 40% пациентов, в то время как в контрольной группе лишь у 12% больных [10].

По результатам контролируемого открытого рандомизированного исследования (RECOVERY) выявлено снижение 28-дневной смертности среди пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии или искусственной вентиляции легких, при применении дексаметазона в течение десяти дней. Отмечено также снижение 28-дневной летальности при применении дексаметазона, спустя семь дней после начала заболевания. Среди пациентов, получавших кислородотерапию, применение дексаметазона было связано с более низким риском перевода на инвазивную искусственную вентиляцию легких, а для тех, кто уже находился на инвазивной ИВЛ, с большими шансами на успешное отлучение от ИВЛ [12].

В то же время, согласно результатам метаанализа, проведенного в марте 2020 года, применение кортикостероидов может снижать клиренс вируса и увеличивать сроки госпитализации пациентов [7]. В декабре 2020 года были опубликованы результаты другого метаанализа [9], включавшего рандомизированные клинические исследования и наблюдательные когортные исследования, оценивавшие эффект кортикостероидов при COVID-19. Авторы указали на невозможность достоверной оценки влияния дексаметазона на клиренс вируса и развитие вторичных инфекций у пациентов ввиду недостаточности данных. Напротив, вновь было выявлено достоверное снижение 28-дневной летальности при использовании в терапии COVID-19 кортикостероидов, в частности, дексаметазона. Ряд медицинских сообществ приняли решение включить дексаметазон в протокол лечения пациентов с COVID-19 [11].

Суммируя вышеизложенное, кортикостероиды, с одной стороны, действительно способ-

ны подавить гипериммунный ответ, а с другой — увеличивают риск оппортунистических или внутригоспитальных инфекций, способны подавить работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вызвать гипергликемию у пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета, либо при его наличии, а также снижают клиренс вируса [8, 13].

В связи с противоречивостью имеющихся данных о целесообразности применения глюкокортикоидов при COVID-19, провели ретроспективное исследование, направленное на оценку эффективности дексаметазона у пациентов с двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонией средней степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Цель — определение клинической эффективности дексаметазона у пациентов с двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонией средней степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материал и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова МЗ РФ» и СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н. А. Семашко» провели когортное ретроспективное клиническое исследование у 69 пациентов в возрасте от 31 до 88 лет (средний возраст 60 лет) с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, осложненной развитием внебольничной двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии среднетяжелой степени. Все пациенты находились в палатах интенсивной терапии инфекционных отделений и нуждались в проведении низкопоточной кислородотерапии через носовые катетеры или маску в связи с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности.

Критерии включения: возраст пациента от 18 до 90 лет; клинические проявления COVID-19, соответствующие средней тяжести заболевания, а именно: лихорадка выше 38,0°C, частота дыханий >22 мин⁻¹, одышка при физических нагрузках, SpO₂ <95%, С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови >10 мг/л., изменения на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем средний, соответствующий КТ 2–3).

Критерии исключения: аутоиммунное заболевание, онкологическое заболевание, плановый прием глюкокортикоидов, перенесенные в анамнезе курсы химиотерапии, хроническая болезнь почек (ХБП).

В 1-ю группу включили 39 пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, получавших терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Версия 8.1 (01.10.2020), включая дексаметазон. Дексаметазон назначали по следующим показаниям: сочетание данных КТ (нарастающий объем поражения в течение 3–5 суток с двумя и более следующими призна-

ками: снижение SpO₂ <93% при дыхании воздухом; СРБ >40 мг/л; лихорадка >38°C в течение 5 дней. Лечение дексаметазоном начинали, в среднем, на 10-е сутки от момента начала заболевания. Препарат вводили парентерально дважды в сутки в дозировке 12 мг утром и 8 мг вечером в течение первых трех суток, затем постепенно снижали дозу в течение 5–7 суток. Ингибиторы интерлейкина-6 пациентам этой группы не вводили.

Во 2-ю группу включили 30 пациентов, получавших терапию в соответствии с актуальной версией ВМР МЗ РФ, в том числе — парентеральное введение одного из ингибиторов интерлейкина-6 (толицизумаб, олокизумаб, сарилумаб) по стандартным схемам. Показаниями к назначению ингибиторов интерлейкина-6 в соответствие с ВМР МЗ РФ были: прогрессирование интерстициального поражения легких по данным КТ органов грудной клетки в сочетании с любыми двумя признаками: прогрессирующее снижение SpO₂; СРБ >60 мг/л или рост СРБ в 3 и более раза по сравнению его значением при поступлении пациента; лихорадка >38°C в течение 5 дней; число лейкоцитов <3,0×10⁹/л; абсолютное число лимфоцитов <1×10⁹/л; концентрация ферритина крови >500 нг/мл; ИЛ 6 — >40 пк/мл. Дексаметазон и другие глюкокортикоиды пациенты этой группы не получали.

В качестве критериев оценки эффективности терапии использовали: данные КТ органов грудной клетки на 1-е, 7-е и 14-е сутки от момента поступления в стационар, наличие/отсутствие гипертермии (>37,2°C), содержание С-реактивного белка, ферритина, лейкоцитов и лимфоцитов крови на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки.

Сравнительный анализ количественных признаков выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, качественных — с помощью точного теста Фишера. Для количественных признаков данные привели в виде медианы и границ межквартильного интервала Me (Q1; Q3). Для всех статистических критериев ошибку первого рода устанавливали равной 0,05. Нулевую гипотезу (отсутствие различий) отвергали, если вероятность (*p*) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

Значимых различий между группами по полу, возрасту, частоте дыхания и использования различных способов неинвазивной респираторной терапии, структуре сопутствующей

патологии в начале обследования не выявили (табл. 1).

Согласно представленным в табл. 2 данным, КТ картину, соответствующую 3-й и 4-й степени поражения легких на 7-е сутки выявили у 35,89% пациентов 1-й группы, в то время как при применении ингибиторов интерлейкина-6 сопоставимую КТ картину обнаружили у 50% пациентов (*p*=0,33). На 14-е сутки статистически значимых различий по данному показателю также не выявили.

Длительность лихорадки в группе дексаметазона составила 3,69 (0,62; 6,76) суток, а в контрольной группе — 3,95 (0,61; 7,29) суток (*p*=0,98). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по динамике лимфоцитов периферической крови и С-реактивного белка сыворотки крови в течение первых 10 суток от момента включения в исследование не фиксировали.

Следует отметить тенденцию к более низким значениям СРБ на 5-е и 7-е сутки в группе дексаметазона. Частота переводов пациентов в ОРИТ и койко-день в стационаре значимо не различались.

Обсуждение

Глюкокортикоиды ранее уже применялись при вызванных коронавирусами синдромах, включая тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS). Однако доказательная база по эффективности их использования при данных инфекциях была достаточно слабая (уровень доказательности — 3) из-за отсутствия результатов рандомизированных контролируемых исследований [13–15, 17].

Исследование RECOVERY было организовано с целью провести быструю и надежную оценку влияния доступных методов лечения COVID-19 на показатель 28-суточной летальности. Данный показатель является, безусловно, ключевой, но не единственной точкой, определяющей эффективность лечебного метода. В

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп по полу, возрасту и структуре сопутствующей патологии.

Параметры	Значения параметров в группах		<i>p</i>
	1, <i>n</i> =39	2, <i>n</i> =30	
Возраст, лет	60,02 (56,24; 63,8)	61,20 (55,54; 72,53)	0,87
Пол, ж/м	24 / 15	17 / 13	0,81
Тахипноэ более 22 в минуту при поступлении, <i>n</i>	39	30	1,00
Оксигенотерапия через лицевую маску с потоком до 15 л/мин, <i>n</i>	39	29	1,00
Неинвазивная вентиляция легких, <i>n</i>	0	1	1,00
Сопутствующая патология, <i>n</i> (%)			
Сахарный диабет	9 (23,08)	3 (10)	0,21
Ожирение	7 (17,95)	6 (20)	1,00
Артериальная гипертензия	25 (64,10)	13 (43,33)	0,10
Ишемическая болезнь сердца	11 (28,21)	4 (13,33)	0,16
Онкологическое заболевание в анамнезе	0	1 (3,33)	0,44

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп по основным показателям клинического исхода и некоторым лабораторным маркерам.

Параметры	Значения параметров в группах		p
	1, n=39	2, n=30	
КТ картина 3-й и 4-й степени поражения легких, n (%)			
7-е сутки	14 (35,90)	15 (50,00)	0,33
14-е сутки	4 (10,26)	3 (10,00)	1,00
Длительность гипертермии, сутки	3,69 (0,62; 6,76)	3,95 (0,61; 7,29)	0,98
C-реактивный белок, мг/л			
1-е сутки	29,26 (22,3; 36,25)	59,32 (32,99; 85,65)	0,14
3-и сутки	28,02 (10,76; 45,28)	49,96 (39,35; 66,12)	0,15
5-е сутки	28,32 (15,04; 41,61)	57,38 (40,43; 74,33)	0,14
7-е сутки	17,41 (11,67; 23,15)	24,36 (20,59; 28,13)	0,10
10-е сутки	22,98 (4,1; 41,86)	18,22 (9,49; 26,95)	0,17
Лимфоциты периферической крови, абсолютное количество в мм³			
1-е сутки	1542 (1360; 1724)	1180 (994; 1366)	0,02
5-е сутки	1080 (760; 1400)	1350 (1135; 1565)	0,09
7-е сутки	1757 (1450; 2064)	1460 (742; 2178)	0,15
10-е сутки	1897 (1290; 2504)	1280 (777; 1783)	0,07
Перевод в ОРИТ, n	0	1	1,00
Неблагоприятный исход, n	0	1	1,00
Пребывание в стационаре, сутки	15,17 (12,82; 17,52)	12,00 (8,18; 15,82)	0,08

рандомизированном клиническом исследовании с участием 299 взрослых с ОРДС средней и тяжелой степени, вызванным COVID-19, дексаметазон значительно увеличивал количество дней в ОРИТ без ИВЛ в течение первых 28 суток заболевания (RR — 0,84; 95% ДИ 0,54–1,32) [12].

Однако некоторые исследователи высказывают опасения, что высокие дозы кортикостероидов (эквивалентные 30 мг дексаметазона в сутки) при вирусной пневмонии могут быть связаны с неблагоприятными исходами [18].

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование, проведенное в Испании с участием 277 пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, показало снижение 60-дневной летальности на 15% (с 36 до 21%) у пациентов, получавших дексаметазон [20].

Не так давно опубликованный мета-анализ, включающий данные семи исследований по применению глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, включая RECOVERY, показал, что среди пациентов, получавших кислород, использование дексаметазона было ассоциировано с меньшим риском перевода пациентов на инвазивную искусственную вентиляцию легких или, для тех, кто уже находился на инвазивной ИВЛ, с большим шансом на успешное отлучение. Более того, использование дексаметазона увеличивало вероятность развития благоприятного исхода заболевания и выписки из стационара в течение 28-и суток (RR — 0,64; 95% ДИ, 0,50–0,82; $p < 0,001$) [19].

Тем не менее, следует отметить неоднородность сравниваемых в различных РКИ и мета-анализах групп как по тяжести заболевания, так и по дозировкам и режимам введения глюкокортикоидов. Более медленный клиренс вирусной РНК наблюдался у пациентов с SARS,

MERS и гриппом, которые лечились системными глюкокортикоидами, но клиническое значение этого факта неизвестно [21]. В отличие от SARS, при котором вирусная репликация достигает пика на второй неделе болезни [22], выделение вируса SARS-CoV-2, по-видимому, существенно выше на ранних этапах заболевания и резко снижается на 2–3-й неделе [23].

Полученные нами данные выявили клиническую эффективность дексаметазона, сравнимую с антагонистами ИЛ-6 в группе пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Влияние дексаметазона на показатель 28-суточной летальности у пациентов с COVID-19, получающих респираторную поддержку, позволяет предположить, что уже на второй неделе заболевания могут преобладать иммунопатологические процессы, а активная вирусная репликация играет второстепенную роль. Эта гипотеза предостерегает от экстраполяции клинического эффекта дексаметазона у пациентов с COVID-19 на пациентов с другими вирусными респираторными заболеваниями [16, 24, 25].

Следует отметить определенные ограничения и недостатки выполненного исследования. В связи с тем, что в ретроспективный анализ включили только пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, оценку пациентов по шкалам, объективизирующим тяжесть состояния, таким как SOFA, SAPS или APACHE-II не использовали.

Безусловно, на пациента с дыхательной недостаточностью воздействует целый ряд факторов, которые могут влиять на течение основного заболевания, а именно: объем и качество противовирусной и антибактериальной терапии, режим применения антикоагулянтов, седация и анальгезия, методы респираторной под-

держки, инфекционные осложнения и другие. Поскольку зачастую выделить влияние какого-либо фактора в практических условиях бывает крайне сложно, мы исходили из посыла о равносильном воздействии этих факторов на пациентов в сравниваемых группах. Также нужно иметь в виду факт проведения лишь однофакторного анализа.

Таким образом, очевидно, что для подтверждения полученных результатов необходимо продолжение научно-исследовательской работы по данной тематике в режиме проспектив-

ного рандомизированного контролируемого исследования.

Заключение

Дексаметазон имеет сопоставимую с антагонистами ИЛ-6 клиническую эффективность в комплексном лечении пациентов со средне-тяжелым течением COVID-19, о чем свидетельствует динамика КТ органов грудной клетки, длительность гипертермии, а также динамика СРБ сыворотки крови.

Литература

- Huang Ch., Wang Y., Li X., Lili Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Zh., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao L., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Zh., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 15; (95): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.
- Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30120-1.
- COVID-19 Research Learnings — Efforts to Combat COVID-19. <https://catalyst.phrma.org/>.
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W., China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7.
- Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020; 395: 683–684. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30317-2.
- Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 15 (395): 473–475. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30317-2.
- Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., Neumann K.M.I., Boot P.C., Arabou S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 696. DOI: 10.1186/s13054-020-03400-9.
- Jamaati H., Hashemian S.M., Farzanegan B., Malekmohammad M., Tabarsi P., Marjani M., Moniri A., Abtahian Z., Haseli S., Mortaz E., Dastan A., Mohamadnia A., Vahedi A., Monjazebi F., Yassari F., Fadaeizadeh L., Saffaei A., Dastan F. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021; 15: 897–1739. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173947.
- COVID-19 treatment guidelines: corticosteroids. Bethesda, MD. National Institutes of Health, 2020 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/dexamethasone/>. opens in new tab).
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 25; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Li H., Chen Ch., Hu F., Wang J., Zhao Q., Gale R.P., Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020; 34 (6): 1503–1511. DOI: 10.1038/s41375-020-0848-3.
- Lansbury L.E., Rodrigo C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., Shen Lim W. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2020; 48 (2): 98–106. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub3.
- Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006; 3 (9): 343–343. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343.
- Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systematic review and a Clinician's

perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (5): 971–978. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.054.

- Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdullmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A.M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Deeb A.M., Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R.A., Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 757–767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- Cao B., Gao H., Zhou B., Deng X., Hu Ch., Deng Ch., Lu H., Li Y., Gan J., Liu J., Li H., Zhang Y., Yang Y., Fang Q., Shen Y., Gu Q., Zhou X., Zhao W., Pu Z., Chen L., Sun B., Liu X., Hamilton C.D., Li L. Adjuvant corticosteroid treatment in adults with influenza A (H7N9) viral pneumonia. *Crit Care Med*. 2016; 44 (6): 318–328. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001616.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Jonathan Sterne A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., Annane D., Pontes Azevedo L.C., Berwanger O., Alexandre B. Cavalcanti A.B., Dequin P-F, Bin Du B., Emberson J., Fisher D., Giraudeau B., Gordon A.C., Granholm A., Green C., Haynes R., Heming N., Higgins J.P.T., Horby P., Jüni P., Landray M.J., Le Gouge A., Leclerc M., Shen Lim W., Machado E.R., McArthur C., Meziani F., Hylander Møller M., Perner A., Petersen M., Savovic J., Tomazini B., Veiga V.C., Webb S., Marshall J.C. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324: 1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
- Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.S., Aguilar G., Alba F., González-Higueras E., Conesa L.A., Martín-Rodríguez C., Díaz-Domínguez F.J., Serna-Grande P., Rivas R., Ferreres J., Belda J., Capilla L., Tallet A., Añón J.M., Rosa L. Fernández R., González-Martín J.M., dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600 (19)30417-5.
- Lee N., Chan P.K.S., Hui D.S.C., Rainer T.H., Wong E., Choi K-W, Lui G.C.Y., Wong B.C.K., Wong R.Y.K., Lam W-Y, Chu I.M.T., Lai R.W.M., Cockram C.S., Sung J.J.Y. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009; 200: 492–500. DOI: 10.1086/600383.
- Cheng P.K.C., Wong D.A., Tong L.K.L., Ip S-M., Lo A.C.T., Lau C-S., Yeung E.Y.H., Lim W.W.L. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004; 363: 1699–1700. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16255-7.
- Zhou R., Li F., Chen F., Liu H., Zheng J., Lei Ch., Wu X. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 96: 288–290. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
- To K.K-W, Tsang O.T-T, Leung W-S., Tam A.R., Wu T-Ch., Lung D.Ch., Yip C.C-Y, Cai Y-P, J.M-Ch., Chik T.S-H., Lau D. P-L., Choi Ch.Y-Ch., Chen L-L., Chan W-M., Chan K-H., Ip J.D., Ng A.Ch-K., Poon R.W-S., Luo C-T, Cheng V.Ch-Ch., Chan J.F-W, Hung I.F-N., Chen Zh., Chen H., Yuen K-Y. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 565–574. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30196-1.
- He X., Lau E.H.Y., Wu P., Deng X., Wang J., Hao X., Lau Y.Ch., Wong J.Y., Guan Y., Tan X., Mo X., Chen Y., Liao B., Chen W., Hu F., Zhang Q., Zhong M., Wu Y., Zhao L., Zhang F., Cowling B.J., Li F., Leung G.M. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26: 672–675. DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5.

Поступила 21.06.2021, принято в печать 20.01.2022

Показатели функции диафрагмы у пациентов с COVID-19 тяжелого течения

А. Ю. Яковлев¹, А. А. Певнев², М. С. Белоус^{1*},
В. Н. Максимычев², С. И. Чистяков¹

¹ Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко,
Россия, 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

² Городская клиническая больница № 30,
Россия, 603157, г. Нижний Новгород, ул. Берёзовская, д. 85А

Diaphragm Function Parameters in Patients with Severe COVID-19

Alexey Y. Yakovlev¹, Alexey A. Pevnev², Mikhail S. Belous^{1*},
Valery N. Maksimychyev², Sergey I. Chistyakov¹

¹ N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital,
190 Rodionova Str., 603126 Nizhny Novgorod, Russia

² City Clinical Hospital № 30,
85A Berezovskaya Str., 603157 Nizhny Novgorod, Russia

Для цитирования: А. Ю. Яковлев, А. А. Певнев, М. С. Белоус, В. Н. Максимычев, С. И. Чистяков. Показатели функции диафрагмы у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 17–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-17-22> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценить возможности прогнозирования перевода на ИВЛ пациентов с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения с помощью ультразвуковой оценки функции диафрагмы.

Материалы и методы. В открытое проспективное пилотное исследование включили 60 пациентов с диагнозом новая коронавирусная инфекция, которым в момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (оценка по шкале NEWS более 6 баллов) проводили ультразвуковую оценку экскурсии диафрагмы, толщины диафрагмы и рассчитывали коэффициент утолщения диафрагмы. В 1-ю группу ($n=30$) вошли пациенты, не нуждавшиеся в переводе на ИВЛ, во 2-ю группу ($n=30$) — пациенты, в последующем переведенные на ИВЛ.

Результаты. У пациентов II группы показатели функции диафрагмы (величина экскурсии слева ($p<0,001$), величина экскурсии справа ($p<0,001$), толщина диафрагмы на вдохе ($p=0,043$), коэффициент утолщения ($p<0,001$)) были значимо меньше показателей пациентов 1-й группы.

Заключение. Снижение экскурсии диафрагмы менее 17,1 мм справа является предиктором перевода пациентов с новой коронавирусной инфекцией на ИВЛ (чувствительность 93,3%, специфичность — 76,7%). При морфологическом исследовании у умерших пациентов 2-й группы выявили периплевральный, периваскулярный отек, тромбоз венул, отек эндонервия, сладжи в просвете артериол.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; осложнения; диафрагма

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

The aim of the study was to investigate the feasibility of predicting the need for mechanical ventilation in patients with severe COVID-19 disease using ultrasound assessment of diaphragm function.

Material and methods. An open prospective pilot study included 60 patients diagnosed with the novel coronavirus infection, who, at the time of admission to the intensive care unit (NEWS score > 6), underwent ultrasound assessment of diaphragm excursion, thickness and the diaphragm thickening fraction. Group 1 ($n = 30$) included patients who did not require mechanical ventilation, and group 2 ($n = 30$) consisted of patients who were subsequently transferred to mechanical ventilation.

Адрес для корреспонденции:

* Белоус Михаил Сергеевич
E-mail: belousem@mail.ru

Correspondence to:

* Mikhail S. Belous
E-mail: belousem@mail.ru

Results. Patients in group 2 had significantly lower diaphragm function parameters (left excursion value ($P<0.001$), right excursion value ($P<0.001$), diaphragm thickness on inspiration ($P=0.043$), and thickening fraction ($P<0.001$) than patients in group 1.

Conclusion. Decreased diaphragm excursion of less than 17.1 mm on the right side is a predictor of initiation of mechanical ventilation in patients with the COVID-19 infection (sensitivity 93.3%, specificity 76.7%). Morphological examination in deceased patients of group 2 revealed pericellular and perivascular edema, venular thrombosis, endoneurial edema, and sludge in the lumen of arterioles.

Keywords: novel coronavirus infection; COVID-19; complications; diaphragm

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

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-17-22

Введение

«Входными воротами» возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в легких являются рецепторы ACE2 альвеолярных клеток II типа, что определяет развитие легочного повреждения разной степени тяжести и распространенности у всех умерших от COVID-19 [1, 2]. Симптомами вирусной инфекции при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении являются десатурация, одышка, снижение индекса оксигенации, то есть симптомы гипоксии, которая чаще всего имеет смешанный характер [3]. Объем легочного повреждения по данным КТ не всегда коррелирует с выраженностью дыхательной недостаточности, что требует поиска дополнительных факторов, определяющих развитие дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [4–6]. Одним из таких факторов может быть функциональное состояние диафрагмы, что подтверждается наличием рецепторов ACE2 в диафрагме человека и SARS-CoV-2 вирусной инфильтрации в диафрагме пациентов с тяжелым течением COVID-19 [7–9].

Известно, что диафрагма является основной инспираторной дыхательной мышцей и играет ведущую роль при спонтанной вентиляции легких. Односторонняя блокада диафрагмального нерва приводит к снижению легочной вентиляции до 30% от исходного уровня [10–12]. При COVID-19 нарушение функции и/или структуры диафрагмы может быть обусловлено сопутствующей патологией (диабетическая полинейропатия), конституциональными особенностями, прямым нейротоксическим действием вируса, респираторной нейропатией критических состояний [13–15].

Цель исследования — оценка возможности прогнозирования перевода на ИВЛ пациентов с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения с помощью ультразвуковой оценки функции диафрагмы.

Материал и методы

В открытое проспективное пилотное исследование включили 60 пациентов с диагнозом новая ко-

ронавирусная инфекция в момент их поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, при условии прогрессирования дыхательной недостаточности на 6–7-е сутки от начала заболевания.

У всех пациентов присутствовала клиническая картина вирусной пневмонии, подтвержденная положительным ПЦР-тестом на РНК SARS-CoV-2 при поступлении и характерной рентгенологической картиной при компьютерной томографии грудной клетки (КТ 2–4).

Пациентов разделили на две группы: 1-я группа ($n=30$) — пациенты, не нуждавшиеся в переводе на инвазивную ИВЛ, 2-я группа ($n=30$) — пациенты, в первые 6–12 часов от момента поступления в ОРИТ, переведенные на ИВЛ.

Из исследования исключали пациентов, переведенных на ИВЛ не в следствие прогрессирования коронавирусной инфекции, а по иным причинам, выявленным в процессе дифференциальной диагностики (острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

Оценку тяжести состояния в момент перевода пациента в ОРИТ осуществляли с помощью шкалы (NEWS (National Early Warning Score) [16]. Общую характеристику пациентов представили в табл. 1.

Как видно из табл. 1 пациенты обеих групп значимо не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела, объему повреждения легочной ткани по результатам компьютерной томографии, а также по тяжести состояния и сопутствующей патологии.

Исследование диафрагмы проводили ультразвуковым сканером General Electric Ligiq e R8 (General Electric, США). Функцию диафрагмы оценивали на основании определения ее экскурсии справа и слева и утолщения диафрагмы при дыхании [17, 18].

Оценку экскурсии диафрагмы справа и слева проводили в положении пациента лежа на спине с использованием низкочастотных датчиков — конвекс или фазированная решетка. Датчик располагали между среднеключичной и переднеаксиллярной линиями, при этом луч сканирования ориентировали медиально в дорсокраниальном направлении, т. е. УЗ-луч пересекал диафрагму под прямым углом. В М-режиме определяли амплитуду движения задней трети диафрагмы при обычном дыхании.

Оценку утолщения диафрагмы проводили в положении пациента лежа на спине с использованием высокочастотного линейного датчика. Исследование проводили в В-режиме. Датчик располагали в коронарной плоскости по среднеаксиллярной линии на уровне реберно-диафрагмального синуса.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	1	2	
Количество больных в группе	30	30	
Возраст, (M±σ)	74,4±17,28	70,23±18,12	0,482
Мужчины, n (%)	18 (60)	14 (47)	0,438
Женщины, n (%)	12 (40)	16 (53)	0,565
Индекс массы тела, (M±σ)	28,22±3,16	28,21±3,15	0,894
Тяжесть состояния по шкале NEWS на момент поступления в ОРИТ, (M±σ)	6,4±1,9	6,0±2,0	0,585
Инсуффляция O ₂ , n (%)	8 (26,7)	6 (20)	
Высокопоточная оксигенация, n (%)	12 (40)	12 (40)	
Неинвазивная вентиляция легких, n (%)	10 (33,3)	12 (40)	
Объем повреждения легочной ткани, (M±σ), %	42,7±27,0	55,23±27,15	0,096
Сопутствующая патология			
Сахарный диабет, n	30	27	
Гипертоническая болезнь, n (%)	26	24	

Таблица 2. Показатели функции диафрагмы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (M±σ, Me [0,25; 0,75]).

Показатель	Значения показателей в группах		p
	1	2	
Экскурсия диафрагмы слева, см	1,92±0,39	1,29±0,21	<0,001
Экскурсия диафрагмы справа, см	2,21±0,68	1,46±0,2	<0,001
p	0,02	0,039	
Толщина диафрагмы на выдохе, см	0,21±0,07	0,26±0,18	0,3
Толщина диафрагмы на вдохе, см	0,37±0,13	0,32±0,19	0,043
p	0,004	<0,001	
Коэффициент утолщения	1,72 [1,16; 2,32]	0,93 [0,81; 1,02]	<0,001

Диафрагму визуализировали в месте ее соприкосновения с грудной стенкой с оценкой ее максимальной толщины на вдохе и минимальной на выдохе.

По результатам измерения толщины диафрагмы рассчитывали коэффициент утолщения, как отношение толщины диафрагмы на вдохе к толщине диафрагмы на выдохе.

В приведенном клиническом примере представили препарат диафрагмы пациента, погибшего от COVID-19. Участок диафрагмы забирали из поясничной части, соответствующей области УЗ-исследования. Для микроскопического исследования препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, использовали микровизор медицинский проходящего света mVizo-101 (ЛЮМО, Россия). Исследование и микрофотографирование проводили с использованием объектива — планохромат 5/0,10; видеонасадки — ХТ0028, при этом линейное увеличение микровизора составляло 63-240.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics (Версия 25). Все данные проверили на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения качественных данных в не связанных выборках использовали точный тест Фишера, для сравнения количественных признаков с асимметричным распределением в не связанных выборках — U-критерий Манна-Уитни, в связанных — T-критерий Уилкоксона. Для анализа корреляционной зависимости использовали коэффициент ранговой корреляции R-Спирмена. Для прогнозирования вероятностей использовали логистическую регрессию с разработкой регрессионной модели. С помощью бинарной логистической регрессии (метод «forward LR») исследовали зависимость дихотомической переменной (перевод пациента на ИВЛ) от независи-

мых переменных (экскурсия диафрагмы, коэффициент утолщения диафрагмы). Для оценки качества бинарной классификации использовали ROC-анализ, для выбора оптимальной точки отсечения использовался критерий Юдена (максимизация суммы чувствительности и специфичности). Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты ультразвукового исследования диафрагмы у пациентов обеих групп представили в табл. 2. Показатели функции диафрагмы (величина экскурсии слева, величина экскурсии справа, толщина диафрагмы на вдохе, коэффициент утолщения) значимо отличались у пациентов 1-й и 2-й групп. Значимых различий не было только по толщине диафрагмы на выдохе.

Кроме того, показатели экскурсии справа и слева в группах отличались между собой. Стоит отметить, что A. Boussuges с соавторами в своем исследовании не нашел различий в экскурсии диафрагмы справа и слева у здоровых пациентов [19]. Полученные результаты мы связываем с особенностями УЗ-визуализации левого купола диафрагмы, а именно с плохим акустическим окном (газовый пузырь желудка слева). Учитывая данные научной литературы, считаем целесообразным оценивать экскурсию в области с наилучшим акустическим окном, а именно — справа [20].

Анализ взаимосвязи величины экскурсии диафрагмы слева с принадлежностью к группе

выявил наличие статистически значимой ($p < 0,001$) сильной корреляции — значение r -Спирмена составило — 0,731. При этом высокие показатели экскурсии диафрагмы тяготели к группе пациентов, дыхательная недостаточность которых не привела к переводу на ИВЛ.

Анализ взаимосвязи величины экскурсии диафрагмы справа с принадлежностью к группе выявил наличие статистически значимой ($p < 0,001$) корреляции средней степени силы — значение r -Спирмена составило — 0,576. При этом высокие показатели экскурсии диафрагмы тяготели к группе пациентов, дыхательная недостаточность которых не привела к переводу на ИВЛ.

Анализ взаимосвязи коэффициента утолщения диафрагмы с принадлежностью к группе выявил наличие статистически значимой ($p < 0,001$) сильной корреляции — значение r -Спирмена составило — 0,477. При этом высокие показатели коэффициента утолщения диафрагмы тяготели к группе пациентов, дыхательная недостаточность которых не привела к переводу на ИВЛ.

Несмотря на значимые межгрупповые различия в толщине диафрагмы на вдохе, корреляционный анализ этого показателя не проводили в связи с тем, что он является производным.

Для прогнозирования вероятности перевода пациента на ИВЛ по показателям функции диафрагмы создали модель на основе логистической регрессии. При этом показатель «экскурсия диафрагмы слева» потерял значимость ($p = 0,108$). Таким образом:

$$p = 1 / (1 + e^{-z})$$

где p — вероятность перевода пациента на ИВЛ; $e = 2,718...$ — основание натуральных логарифмов; $z = a + (B1 \times X1) + (B2 \times X2)$; $a = 27,479$ ($p = 0,001$) — константа уравнения регрессии; $B1 = -11,365$ ($p = 0,003$); $X1$ — коэффициент утолщения диафрагмы; $B2 = -7,097$ ($p = 0,006$); $X2$ — экскурсия диафрагмы справа; таким образом, $z = 27,479 - 11,365 \times X1 - 7,097 \times X2$.

Если расчетная вероятность больше 0,5, пациента относили к группе 2 (пациенты на ИВЛ).

При этом количество правильно распознанных результатов в исследуемой выборке составило 91,7%; R -квадрат Нейджелкерка = 0,848.

Таким образом прогностическая модель, в целом, адекватна. Тест согласия Хосмера–Лемешова показал соответствие модели и реальных данных ($p = 0,510$).

На основании предсказанных значений построили ROC-кривую для оценки прогностической значимости регрессионной модели (рис. 1).

Значение площади под кривой для предсказанных значений составило 0,977 ($p < 0,001$).

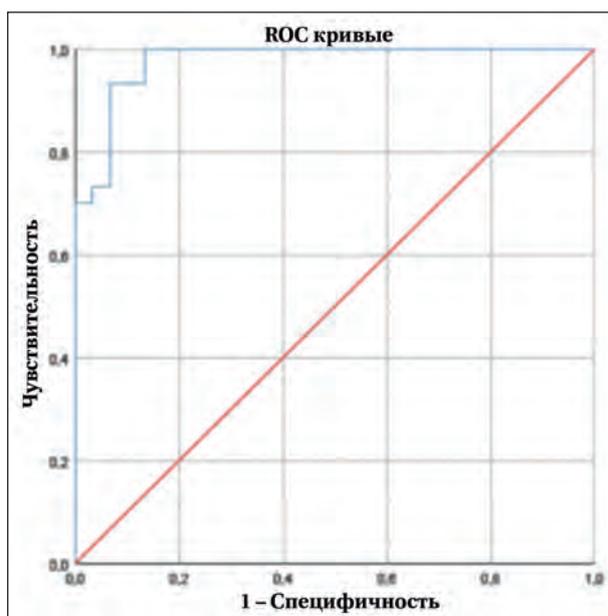


Рис. 1. Кривая для оценки прогностической значимости регрессионной модели.

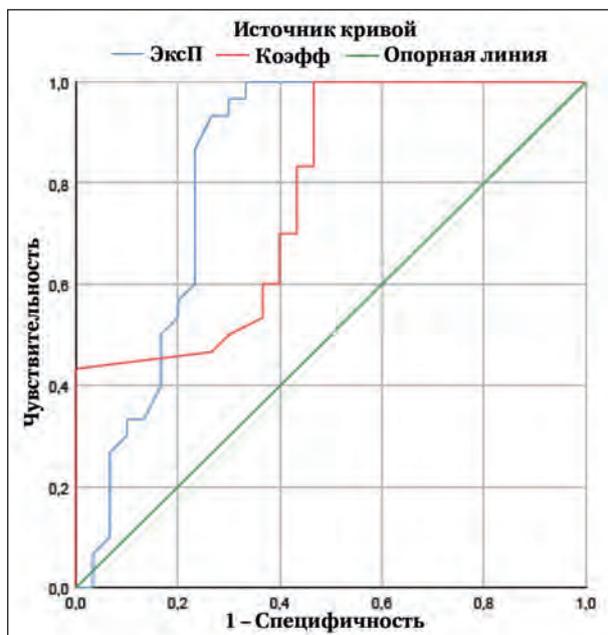


Рис. 2. Кривые оценки прогностической значимости экскурсии диафрагмы справа (синим), коэффициента утолщения диафрагмы (красным) в ROC-анализе.

При этом значения площади от 0,946 до 1,000 соответствуют 95%-му доверительному интервалу. При этом регрессионная модель позволяет прогнозировать перевод пациента на ИВЛ на основании независимых переменных (экскурсия диафрагмы, коэффициент утолщения диафрагмы) с чувствительностью 93,3%, специфичностью — 93,3% (точка отсечения 0,529).

Построили ROC-кривую для оценки чувствительности и специфичности величины экскурсии диафрагмы справа и коэффициента

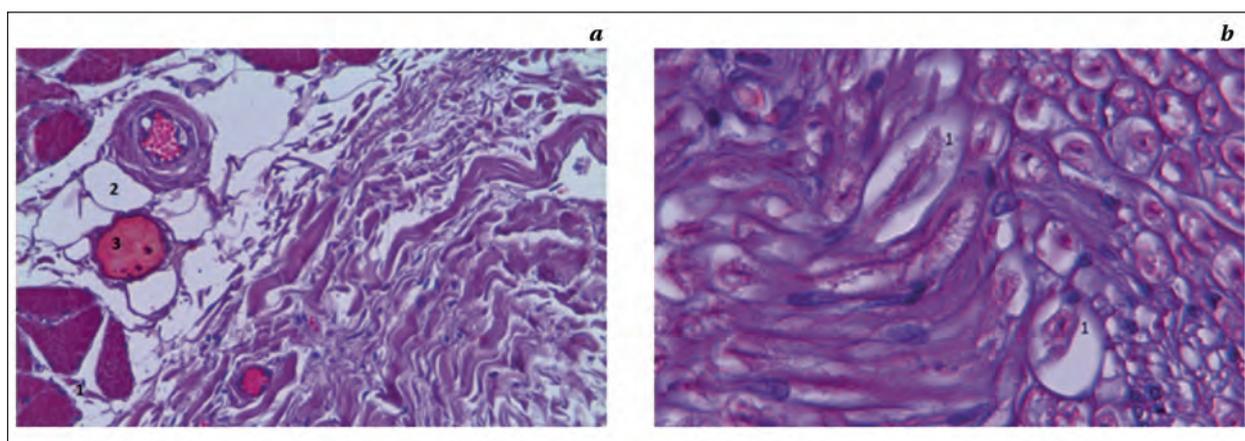


Рис. 3. Препарат диафрагмы (а) и диафрагмального нерва (b) пациента, умершего от COVID-19.

Примечание. Окраска гематоксилином, эозином. Видеонасадка ХТ0028. а — объектив $\times 20$; перичеселлюлярный (1) и периваскулярный (2) отек, венозный тромбоз (3). b — объектив — $\times 63$. Эндоневральный отек (1).

утолщения диафрагмы, как предикторов крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Значение площади под кривой для величины экскурсии диафрагмы справа составило 0,832 ($p < 0,001$). При этом значения площади от 0,719 до 0,946 соответствуют 95%-му доверительному интервалу.

Значение площади под кривой для коэффициента утолщения диафрагмы составило 0,775 ($p < 0,001$). При этом значения площади от 0,657 до 0,893 соответствуют 95% — удовлетворительному интервалу.

Кривые оценки прогностической значимости параметров величины экскурсии диафрагмы справа и коэффициентом утолщения диафрагмы в ROC-анализе привели на рис. 1. При этом пороговые значения экскурсии диафрагмы справа как предиктора крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 17,1 мм и менее имели чувствительность 93,3%, специфичность — 76,7%. Стоит отметить, что полученные результаты соответствуют результатам исследования A. Boussuges, а именно — величина экскурсии диафрагмы у здоровых лиц составляет у мужчин 18 ± 3 мм, у женщин 16 ± 3 мм [19]. Следовательно, снижение данного показателя имеет прогностическое значение для возможного перевода пациента на ИВЛ.

Пороговые значения коэффициента утолщения диафрагмы как предиктора крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), составляющие 1,3 раза и менее, имели чувствительность 70%, специфичность — 60%.

Литература

1. Ahn D.G., Shin H.J., Kim M.H., Sunhee Lee S., Hae-Soo Kim H-S., Myoung J., Kim B-T., Kim S-J. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30 (3): 313–324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011.
2. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая

Выраженность дыхательной недостаточности может быть связана с прямым мио- и нейротоксическим действием вируса [8]. В целях верификации морфологического субстрата диафрагмальной дисфункции провели единичное морфологическое исследование диафрагмы и диафрагмального нерва пациента, погибшего от COVID-19. В препаратах отметили: перичеселлюлярный, периваскулярный отек, тромбоз венул, отек эндоневрия, сладжи в просвете артериол (рис. 3).

Приведенные в примере морфологические изменения диафрагмального нерва могут служить объяснением возникновения резкой декомпенсации ОДН с остановкой дыхания у больных с НКИ.

Полученные морфологические результаты требуют продолжения исследования взаимосвязи функции диафрагмы и ее морфологических изменений у пациентов с COVID-19.

Заключение

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией крайне тяжелого течения, нуждающихся в переводе на ИВЛ, наблюдается дисфункция диафрагмы в виде снижения ее подвижности и нарушения сокращения.

Снижение экскурсии диафрагмы менее 17,1 мм справа является предиктором перевода пациента с COVID-19 на ИВЛ с чувствительностью 93,3%, специфичностью 76,7%.

анатомия COVID-19: Атлас. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. — Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.

3. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Верещагин Е.И., Лукач В.Н., Говорова Н.В., Кохно В.Н., Шмаков А.Н., Патюков Я.Н. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020; 17 (4): 6–13.
4. Luri L., Palmer A., Huber-Lang M. Inflammation, Thrombosis, and Destruction: The Three-Headed Cerberus of Trauma- and SARS-

- CoV-2-Induced ARDS. *Front Immunol.* 2020 Sep 25; 11: 584514. DOI: 10.3389/fimmu.2020.584514. PMID: 33101314; PMCID: PMC7546394.
5. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch.* 2021; 478 (1): 137–150. DOI: 10.1007/s00428-021-03053-1. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33604758; PMCID: PMC7892326.
 6. Zhang T, Sun L.X., Feng R.E. [Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (6): 496–502. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200311-00312. PMID: 32241072.
 7. Бабаев М.А., Быков Д.Б., Бирг Т.М., Выжигина М.А., Еременко А.А. ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (3): 82–103. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-82-103.
 8. Shi Z., de Vries H.J., Vlaar A.P.J., van der Hoeven J., Boon R.A., Heunks L.M.A., Ottenheijm C.A.C., Dutch COVID-19 Diaphragm Investigators. Diaphragm Pathology in Critically Ill Patients With COVID-19 and Postmortem Findings From 3 Medical Centers. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (1): 122–124. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6278.
 9. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А., Арсентьев Л.В., Афончиков В.С., Афуков И.И., Белкин А.А., Боева Е.А., Буланов А.Ю., Васильев Я.И., Власенко А.В., Горбачев В.И., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Еременко А.А., Еришов Е.Н., Замятин М.Н., Иванова Г.Е., Кузовлев А.Н., Куликов А.В., Лахин Р.Е., Лейдерман И.Н., Ленькин А.И., Мазурок В.А., Мусаева Т.С., Николаенко Э.М., Орлов Ю.П., Петриков С.С., Ройтман Е.В., Роненсон А.М., Сметкин А.А., Соколов А.А., Степаненко С.М., Субботин В.В., Ушакова Н.Д., Хороненко В.Э., Царенко С.В., Шифман Е.М., Шукевич Д.Л., Щеголев А.В., Ярошецкий А.И., Ярустовский М.Б. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2021; S1: 9–143. DOI: 10.21320/1818-474X-20.
 10. Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоуми К.М. Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии / пер. с англ.; под общ. ред. А. П. Зильбера, В. В. Мальцева. — 4-е изд. — М.: МЕДпрессинформ, 2015: 272 с.
 11. Ricoy J., Rodríguez-Núñez N., Álvarez-Dobaño J.M., Toubes M.E., Riveiro V., Valdés L. Diaphragmatic dysfunction. *Pulmonology.* 2019; 25 (4): 223–235. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.10.008. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30509855.
 12. Rudrappa M, Kokatnur L, Chernyshev O. Neurological Respiratory Failure. *Diseases.* 2018; 6 (1): 7. DOI: 10.3390/diseases6010007. PMID: 29320394. PMCID: PMC5871953.
 13. Li Y-C., Bai W-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. PMID: 32104915. PMCID: PMC7228394 DOI: 10.1002/jmv.25728.
 14. Рахимов Р.Т., Лейдерман И.Н., Белкин А.А. Респираторная нейромиопатия как важный компонент полинейромиопатии критических состояний. *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2020; 9 (1): 108–122. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-108-122.
 15. Huh S., Chung J.H., Kwon H.J., Ko H.Y. Unilateral Diaphragm Paralysis Associated With Neurosyphilis: A Case Report. *Ann Rehabil Med.* 2020; 44 (4): 338–341. DOI: 10.5535/arm.19216.
 16. Gong J., Ou J., Qiu X., Jie Y., Chen Y., Yuan L., Cao J., Tan M., Xu W., Zheng F., Shi Y., Hu B. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clinical Infectious Diseases.* 2020; 71 (15): 833–840. DOI: 10.1093/cid/ciaa443.
 17. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 86–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129.
 18. Vetrugno L., Guadagnin G.M., Barbariol F, Langiano N., Zangrillo A., Bove T. Ultrasound Imaging for Diaphragm Dysfunction: A Narrative Literature Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33 (9): 2525–2536. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.003. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30686657.
 19. Boussuges A., Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest.* 2009; 135: 391–400. DOI: 10.1378/chest.08-1541.
 20. Kendall J.L., Hoffenberg S.R., Smith R.S. History of emergency and critical care ultrasound: the evolution of a new imaging paradigm. *Crit Care Med.* 2007; 35 (5 Suppl): S126–130. DOI: 10.1097/01.CCM.0000260623.38982.83. PMID: 17446770.

Поступила 30.04.2021

Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение)

Н. А. Лестева*, Г. Ю. Рыбаков, И. Н. Данилов, А. А. Ковалев, А. Н. Кондратьев

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Spontaneous Intramuscular Hematomas in Patients with Severe COVID-19 (Case Report)

Nataliia A. Lesteva*, Gennadiy Yu. Rybakov, Ivan N. Danilov, Anatoliy N. Kondratyev

V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, 2 Akkuratova Str., 197341 St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Н. А. Лестева, Г. Ю. Рыбаков, И. Н. Данилов, А. А. Ковалев, А. Н. Кондратьев. Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 23–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-23-30> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценить факторы риска возникновения внутримышечных гематом у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции на фоне антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы. Описали возникновение внутримышечных гематом у пяти пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции. Критериями отбора больных для исследования были: наличие дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения кислородотерапии, наличие рентгенологических признаков тяжелой пневмонии, проведение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ), возникновение спонтанной внутримышечной гематомы. Проанализировали особенности клинического течения заболевания, данные коагулограммы, привели тактику консервативной терапии и хирургического лечения.

Результаты. Показали, что назначение антикоагулянтной терапии в терапевтических дозировках пациентам с коронавирусной инфекцией требует осторожности в плане развития геморрагических осложнений.

Заключение. Важное место в диагностике гематом должно быть отведено осмотру больных, анализу динамики показателей гемоглобина и гематокрита. Тактика антикоагулянтной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией и высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений, а также лабораторный контроль при применении НМГ требует дальнейшего анализа.

Ключевые слова: внутримышечная гематома; антикоагулянтная терапия; коронавирусная инфекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Aim of the study. To evaluate the risk factors for the occurrence of intramuscular hematomas in patients with severe coronavirus infection receiving anticoagulant therapy.

Materials and methods. Intramuscular hematomas in five patients with severe COVID-19 disease are reported in the paper. The criteria for selecting patients for the study included respiratory distress requiring oxygen, radiographic signs of severe pneumonia, anticoagulant therapy using low molecular weight heparin (LMWH), and spontaneous intramuscular hematoma. Clinical manifestations, blood coagulation results, conservative and surgical management were analyzed.

Results. Standard regimen anticoagulation therapy in patients with coronavirus infection requires vigilance because of a risk of development of hemorrhagic complications.

Conclusion. When assessing a patient with hematomas, an emphasis should be given to examination of patients and changes in hemoglobin and hematocrit levels. Best strategy of anticoagulant therapy for patients

Адрес для корреспонденции:

* Лестева Наталия Александровна
E-mail: lestevan@mail.ru

Correspondence to:

* Nataliia A. Lesteva
E-mail: lestevan@mail.ru

with coronavirus infection and high risk of VTE, as well as optimal laboratory monitoring during LMWH administration are yet to be explored.

Keywords: *intramuscular hematoma; anticoagulant therapy; coronavirus infection*

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

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-23-30

Введение

Коагулопатия и тромботические осложнения являются тяжелыми осложнениями коронавирусной инфекции [1]. Нарушения в системе свертывания крови, возникающие при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, представляют собой реакцию на иммунные и клеточные компоненты патогенеза заболевания [2]. Сосудистые проявления COVID-19 связаны с формированием тромбов как в зоне микроциркуляции, так и в крупных сосудах с многообразием клинических проявлений, затрагивающих систему легких, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы. У пациентов диагностируются венозные и артериальные тромбозы, эмболии, паренхиматозные инфаркты, эритематозные очаги поражения [2]. Наличие коагулопатии при COVID-19 ассоциируется с высоким риском смерти. Анализ секционных данных пациентов, погибших от COVID-19, указывает на наличие, помимо диффузного повреждения альвеол, множества тромбозов мелких сосудов легких и связанных с ним множественных геморрагий в альвеолах, признаков неангиогенеза [3].

Возникновению тромботических осложнений также способствует длительный постельный режим, наличие у больных сосудистых катетеров, исходный отягощенный соматический статус пациентов (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет), широко применяемая глюкокортикоидная терапия. В соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России назначение низкомолекулярного гепарина (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ), как минимум в профилактических дозах, показано всем госпитализированным пациентам, при отсутствии противопоказаний. Предпочтительны НМГ, НФГ применяется при их недоступности или при наличии тяжелой почечной недостаточности [3].

Таким образом, применение антикоагулянтов является обязательным компонентом терапии пациентов с COVID-19. Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска

венозных тромбоэмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в блоке ОРИТ. У больных с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%. Применение антикоагулянтов в случае тяжелого течения COVID-19, особенно при прогрессивном нарастании D-димера в динамике, достоверно улучшает показатели выживаемости пациентов [1, 4]. Для пациентов в критическом состоянии (т. е. находящихся в отделении интенсивной терапии) с подтвержденным или обоснованно подозреваемым COVID-19 повышенные дозы НМГ для профилактики ВТЭ рекомендованы также международными клиническими протоколами [4].

Применение антикоагулянтов сопряжено с повышенным риском геморрагических осложнений, прежде всего, желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений. Кроме того, у пациентов с COVID-19-инфекцией на сегодняшний день описаны случаи геморрагических осложнений в виде межмышечных гематом различной локализации; в большинстве наблюдений возникновение гематом связывают именно с проводимой антикоагулянтной терапией [5, 6, 7–10]; в ряде случаев пациенты получали антикоагулянтную терапию в сочетании с дезагрегантами [11]. При отсутствии внешних признаков гематомы данное осложнение может проявляться неспецифическими симптомами, такими как анемия, дискомфорт и парестезии в поясничной области или на переднебоковой поверхности живота, появление боли в гипогастрии и, как крайний вариант, гемодинамической нестабильностью с явлениями гиповолемического (геморрагического) шока [5, 8–13].

В данной статье привели серию из 5 клинических наблюдений геморрагических осложнений коронавирусной инфекции у пациентов на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

Материал и методы

Провели ретроспективный анализ случаев возникновения внутримышечных гематом у пяти из 66 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиале ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова в период перепрофилирования стационара с 23 декабря 2020 г. по 10 февраля 2021 г. Работу выполнили в соответ-

ствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (в редакции 2013 г.). Средний возраст больных составил $68 \pm 4,7$ лет, среди пациентов было 35 мужчин и 31 женщина.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись: гипертоническая болезнь — у 43 больных; ишемическая болезнь сердца — у 35 больных; сахарный диабет 2 типа — у 15 больных; хронический пиелонефрит — у 11 больных; ожирение 3–4 степени — у 8 больных.

Все пациенты получали терапию, в том числе антикоагулянтную, согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 9, а также в соответствии с внутренним протоколом НМИЦ им. В. А. Алмазова. На фоне проводимой терапии геморрагических осложнений в виде ЖК-кровотечений ни у одного больного не было, однако у пятерых больных наблюдали развитие внутримышечных гематом различной локализации. В двух случаях гематомы сформировались в грудных мышцах, в двух — в мышцах передней брюшной стенки и в одном случае — в правой поясничной мышце.

Критериями отбора больных для исследования служили: наличие дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения кислородотерапии, наличие рентгенологических признаков тяжелой пневмонии (3–4-я степень по данным компьютерной томографии), проведение антикоагулянтной терапии НМГ, возникновение у пациента спонтанной внутримышечной гематомы.

Клиническое наблюдение 1

Больной Т., 61 лет, госпитализирован на 12-е сутки от начала заболевания. Вес: 75 кг, рост: 168 см (ИМТ: 26,6). При поступлении в стационар мазок ПЦР на РНК коронавируса — положительный; по данным КТ органов грудной клетки объем поражения легочной ткани составлял 76% (КТ IV), частота дыхания — 24 в минуту, SpO_2 70% при дыхании атмосферным воздухом; доставлен в отделение реанимации сразу из приемного отделения.

На 2-е сутки после поступления начали неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ), которая проводилась в течение 8-и суток, затем в течение 4-х суток проводили высокопоточную оксигенотерапию через назальные канюли. С целью устранения ажитации, предупреждения SILI (self-inflicted lung injury — повреждения легких в результате самостоятельного дыхания), на этапе проведения НИВЛ больному вводили фентанил микроструйно со скоростью $0,5–0,6$ мкг/кг×час в сочетании с дексметомидином $0,3$ мкг/кг×час в течение 8 суток.

Данная схема позволила поддерживать уровень седации по шкале RASS от -2 до -1, по шкале Ramsay от 2 до 3. Пациент получал противовоспалительную (глюкокортикоиды), антигипоксантную (цитофлавин), гастропротективную, антикоагулянтную, инфузионную терапию, муколитики. Большую часть суток пациент находился в прон-позиции.

На 23-и сутки от начала заболевания и 11-е сутки госпитализации у пациента появились жалобы на сильные боли в левой подвздошной области, над лоном. Боли усиливались при кашле и натуживании (отмечали задержку стула, применяли консервативную терапию, очистительную клизму). По данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП): в левой подвздошной области на глубине от 2 до 8 мм определяли объемное образование неомогенной структуры цилиндрической формы, размерами 160×70 (max) мм, с четкими, относительно ровными контурами. При МСКТ ОБП: гематома передней брюшной стенки с объемом 350 мл (рис. 1). Лабораторно отметили снижение Hb со 142 до 125 г/л. После консультации хирургом приняли решение о консервативной терапии, динамическом наблюдении. При контрольных исследованиях МСКТ брюшной полости и УЗИ мягких тканей через 4 и 12 часов от выявления — образование прежних размеров и без признаков продолжающегося кровотечения.

Однако, с учетом сохраняющихся жалоб на выраженный болевой синдром, риск увеличения объема гематомы, на 3-и сутки после выявления гематомы выполнили оперативное вмешательство: вскрытие, ревизия, остановка кровотечения и дренирование межмышечной гематомы. В условиях

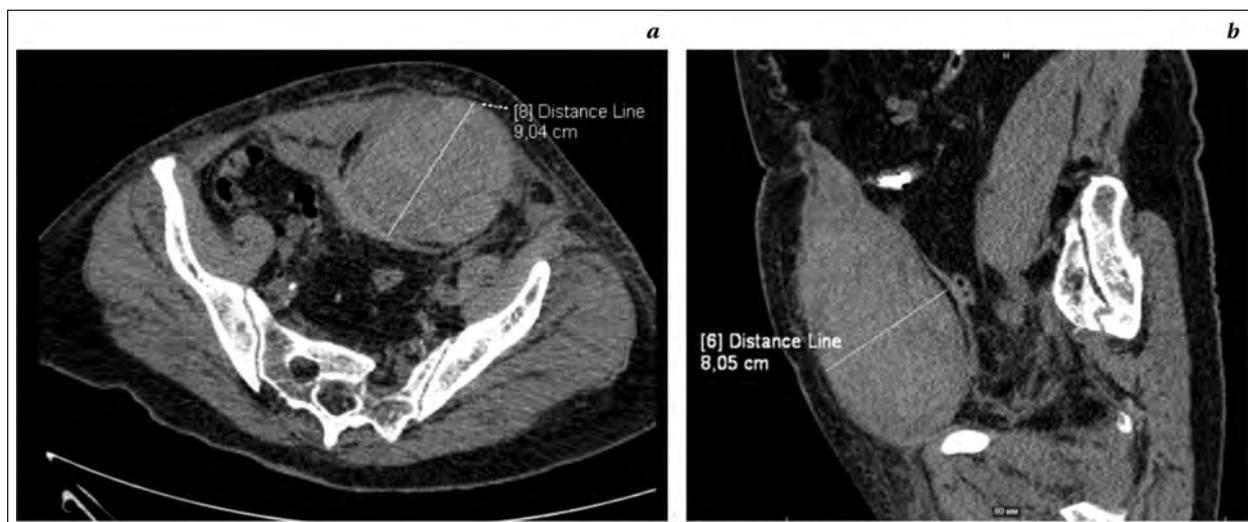


Рис. 1. Гематома передней брюшной стенки: аксиальный срез (а), сагиттальный срез (б). Пациент Т (1).

общей анестезии выполнили параректальный разрез слева протяженностью 12 см, рассекли кожу, подкожно-жировую клетчатку, переднюю стенку влагалища прямой мышцы живота. При вскрытии последней — гематома объемом 300 мл сгустков. Сгустки удалили. Прямая мышца живота была частично разволокнена, волокна источены, с диффузной кровоточивостью, пропитаны и имbibированы кровью. Произвели гемостаз с помощью электрокоагуляции и прошивания. Послойный шов раны. Асептическая повязка.

На 2-е сутки удалили послеоперационный дренаж. Выполнили трансфузию двух доз эритроцитарной взвеси, одной дозы СЗП. Пациента перевели в профильное отделение. На 35-е сутки госпитализации — выписали на амбулаторное лечение с улучшением.

С первых суток поступления пациент получал антикоагулянтную терапию: надропарин кальция 0,6 мл два раза в день, в день операции антикоагулянтную терапию отменили, на следующие сутки после операции продолжили в дозе 0,4 мл дважды в день, начиная с 4-х суток — 0,6 мл два раза в день; данную тактику выбрали с учетом высокого риска тромбозов, отсутствием клинических и лабораторных признаков геморрагического синдрома, гипокоагуляции.

Клиническое наблюдение 2

Больная М., 63 лет, находилась на лечении в стационаре с двухсторонней вирусной пневмонией. Вес: 108 кг, рост 157 см (ИМТ: 43,8). Сопутствующая патология была представлена ожирением III степени и хронической болезнью почек. При повторных исследованиях мазка из ротоглотки при ПЦР исследовании вирус не был идентифицирован.

На 11-е сутки от начала заболевания госпитализирована в инфекционное отделение. При поступлении по данным МСКТ объем поражения легких — 80% (КТ 4). На 14-е сутки от начала заболевания и 3-и сутки от поступления в стационар была переведена в ОАР в связи с нарастанием дыхательной недостаточности.

В течение 7-и суток на фоне проводимой высокопоточной оксигенации и терапии — стабилизация состояния с уменьшением объема поражения легких по МСКТ ОГК до 60%. Проводили противовоспалительную терапию глюкокортикоидами, антибактериальную (в течение 5 суток), комбинированную антигипертензивную, антикоагулянтную терапию в лечебной дозировке, больная получала муколитики.

На 22-е сутки перевели в отделение для дальнейшего лечения. На 28-е сутки от начала заболевания и 17-е сутки от поступления в стационар отметили стойкую артериальную гипотензию. При обследовании выявили снижение гемоглобина и гематокрита (с Hb: 100,0 г/л, Ht: 27,9 до Hb: 84 г/л, Ht: 24). По данным МСКТ ОГК: субпекторальная гематома справа (6,5×12×15,5 см) (рис. 2).

В экстренном порядке выполнили оперативное вмешательство: ревизия, санация, тампонирование раны. Разрезом в боковой области грудной клетки протяженностью 12 см рассекли кожу, подкожную клетчатку. Последняя была имbibирована кровью. Дифференцировали пространство под молочной

железой, между малой и большой грудной мышцей, и под малой грудной мышцей. Санировали 500 мл жидкой крови и сгустков. Рану осушили, отмечали

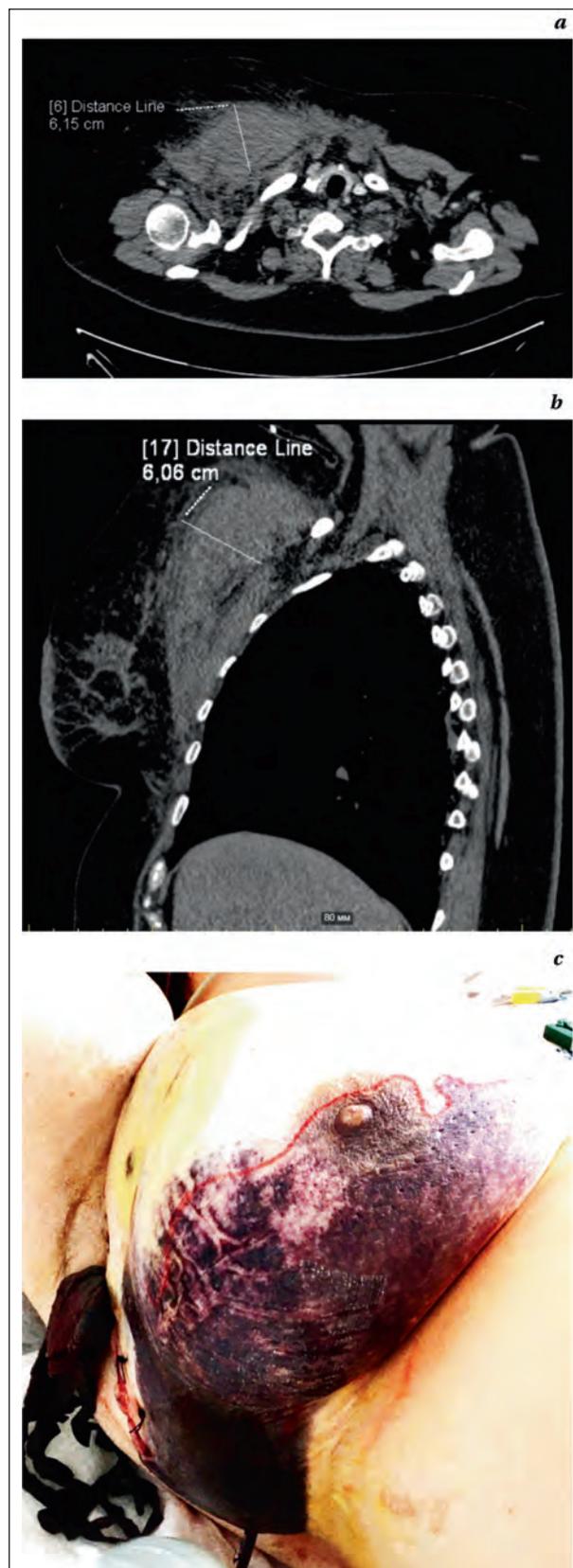


Рис. 2. Субпекторальная гематома: аксиальный срез (а), сагиттальный срез (б) и гематома мягких тканей в области молочной железы (с). Пациентка М (2).

диффузное подтекание крови с мышц, видимые источники коагулировали.

Несмотря на проведенную коагуляцию отметили вялое диффузное кровотечение. Выполнили тампонаду всех ранее выделенных пространств тремя тампонами 45×45 см. Под молочную железу установили активный дренаж по Редону. Редкие швы на рану. В раннем послеоперационном периоде, суммарно за время лечения выполнили трансфузию 5 доз СЗП и 4 доз эритроцитарной взвеси.

В дальнейшем пациентку перевели в хирургическое отделение, на 17-е сутки после операции дренировали рану с помощью VAC-системы, на 30-е сутки после операции и на 47-е сутки госпитализации больную выписали на амбулаторное лечение.

Клиническое наблюдение 3

Больная Б., 58 лет, была госпитализирована на 9-е сутки от начала заболевания в инфекционное отделение. При поступлении по данным МСКТ органов грудной клетки объем поражения легких составил 54%. ПЦР — положительный. Вес 55 кг, рост 168 см (ИМТ 19,49). Сопутствующая патология была представлена варикозной болезнью вен нижних конечностей. Начали противовоспалительную (глюкокортикоиды), антикоагулянтную терапию в лечебной дозировке, в связи с проявлениями выраженного системного воспалительного ответа, признаками «цитокинового шторма» назначили оликизумаб, с положительным эффектом.

На 4-е сутки госпитализации пациентка почувствовала резкую боль в левой подвздошной области. При осмотре в области гипогастрия выявили гематому размерами около 9×5 см. Лабораторно отметили снижение Hb со 140 до 105 г/л. По МСКТ ОБП: гематома передней брюшной стенки в области левой прямой мышцы живота размерами 54×29×104 мм. (рис. 3).

Выполнили экстренное оперативное вмешательство: «Вскрытие, санация и дренирование гематомы передней брюшной стенки». По белой линии ниже пупка вскрыли полость гематомы левой прямой мышцы живота 20×15 см в диаметре. Выделилось около 400–500 мл жидкой крови. Прямая мышца живота имбибирована. В средней трети мышцы в массиве самой мышцы определили сосуд

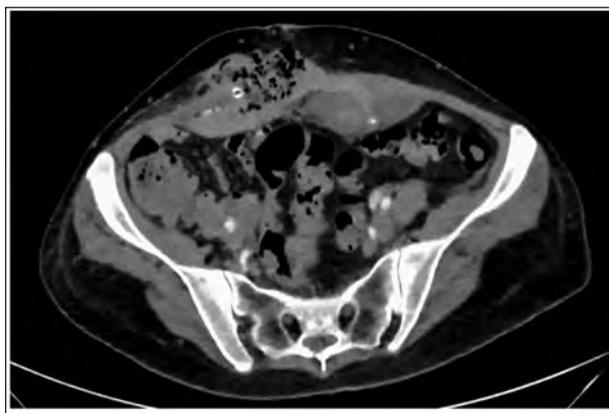


Рис. 3. Гематома передней брюшной стенки, аксиальный срез. Пациентка Б (3).

менее 1 мм, из которого активно струей поступала артериальная кровь. Сосуд прошли. Гемостаз достигнут. Швы на апоневроз и кожу. Интраоперационно выполнили трансфузию 1-й дозы эритроцитарной взвеси и 2-х доз СЗП. В раннем послеоперационном периоде по дренажам выделилось 600 мл геморагического отделяемого.

В последующем, трижды (через 6 часов после первого оперативного вмешательства, на 6-е и 8-е сутки) выполнили повторные хирургические вмешательства с целью ревизии гематомы, остановки кровотечения, тампонирования прямых мышц живота. Проводили коррекцию антикоагулянтной терапией: в первые двое суток после кровотечения НМГ отменили, затем, в связи с высоким риском тромботических осложнений, возобновили в профилактической дозировке. Суммарно за время лечения объем трансфузий составил: СЗП — 7 доз, эритроцитарной взвеси — 7 доз, осуществляли индивидуальный подбор трансфузионных сред.

В последующем состояние больной стабильное, пациентка продолжила лечение в профильном отделении. В месте удаления тампонов заживление происходило вторичным натяжением. На 36-е сутки госпитализации пациентку выписали на амбулаторное лечение.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка Т., 73 лет была госпитализирована в инфекционное отделение на 10-е сутки заболевания. При МСКТ органов грудной клетки объем поражения легочной ткани — 70% (КТ III). ПЦР — положительный. Вес 60,0 кг; Рост 154 см (ИМТ: 25,3). Больная получала противовоспалительную (глюкокортикоиды), гастропротективную, антикоагулянтную терапию (в лечебной дозировке), муколитики. На 21 сутки при контрольном обследовании на СКТ грудной полости выявили жидкостное патологическое образование, расположенное под большой грудной мышцей справа и распространяющееся в ретромаммарное пространство, размерами 103×47×139 мм (рис. 4).

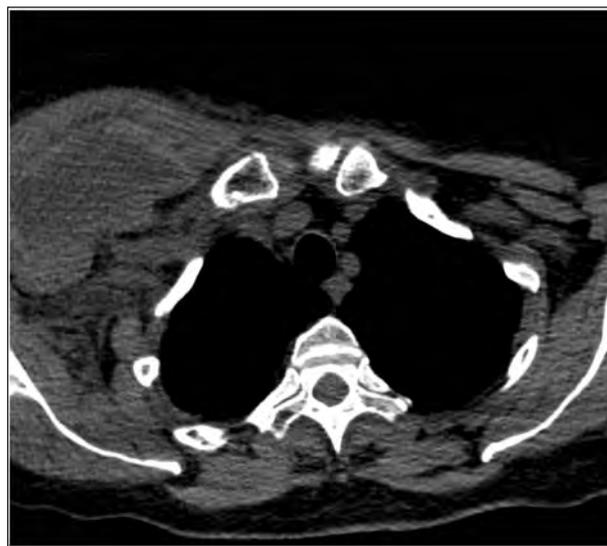


Рис. 4. Субпекторальная гематома. Пациентка Т (4).

На следующие сутки: увеличение подкожной гематомы до 128×81×156 мм. При пальпации определяли плотную гематому, выступающую из-под наружного края большой грудной мышцы. Лабораторно показатель НВ снижался с 123 до 87 г/л. Выполнили операцию: «Вскрытие гематомы, санация, остановка кровотечения и дренирование». По передней аксиллярной линии справа рассекли кожу, подкожно-жировую клетчатку. Гематому вскрыли, эвакуировали 450 мл лизированной крови со сгустками. Источника продолжающегося кровотечения не выявили.

Выраженная имбибиция окружающих тканей с участками диффузной кровоточивости, последние коагулировали. Выполнили трансфузию двух доз эритроцитарной взвеси. Послеоперационный период протекал гладко. Антикоагулянтную терапию отменили в первые сутки после операции, затем продолжили в профилактической дозировке. На 2-е сутки удалили дренаж. На 29-е сутки госпитализации пациентку выписали на амбулаторное лечение.

Клиническое наблюдение 5

Больной Т., 74 лет, был госпитализирован на 10-е сутки от начала заболевания в отделение реанимации. ПЦР РНК — положительный. По данным МСКТ легких объем поражения легочной ткани составил 80 % (КТ IV). Вес — 120 кг, рост — 173 см (ИМТ: 40,09). Сопутствующая патология была представлена гипертонической болезнью, ХСН, тахисистолической формой фибрилляции предсердий, ожирением III ст, грыжей белой линии живота.

До госпитализации постоянно принимал варфарин 5 мг. При поступлении: АЧТВ 47,8 сек, протромбиновое время 38,4 сек, протромбин (по Квику) 18,00%, МНО 3,40. Варфарин отменили ввиду назначения НМГ в лечебной дозировке. На 3-и и 4-е сутки госпитализации, в связи с нарастающей коагулопатией потребления (в виде снижения фибриногена в динамике, увеличения МНО, удлинения протромбинового времени) корректировали НМГ, выполнили трансфузию СЗП. Проводили интенсивную терапию: противовоспалительную (глюкокортикоиды), антикоагулянтную, антигипоксантную, антигипертензивную, антибактериальную (как по поводу пневмонии в связи с признаками присоединения бактериальной флоры, так и по поводу инфекции мочевыводящих путей). Проводили седацию пропофолом с целью купирования психомоторного возбуждения (расценивали как проявление энцефалопатии смешанного генеза); после подбора терапии нейролептиком пропофол отменили. В течение 16-и суток больному проводили высокопоточную терапию. С учетом ожирения, пупочной грыжи больших размеров соблюдение прон-позиции было затруднено; пациент преимущественно находился в положении на боку, на спине.

На 21-е сутки госпитализации при осмотре выявили гематому в правой поясничной области (рис. 5). Жалоб не было. При выполнении МСКТ ОБП: гематома в правой поясничной мышце размерами 110×50×45. Данных за экстравазацию нет. Консультирован хирургом, принято решение о консервативном лечении.

На контрольных МСКТ (на 17-е и 26-е сутки от появления гематомы): гематома без выраженной динамики, с размерами 115×56×52 мм.

Отмечали смещение правой почки наружу за счет объемного воздействия правой m. psoas. Правый мочеточник отнесен наружу. Выделительная функция почек не изменена. В динамике по данным МСКТ и УЗИ размеры гематомы без нарастания, с появлением признаком ее лизиса; размеры подкожной гематомы увеличивались, но нарушения целостности кожных покровов не было. Отмечали транзитную гематурию.

В процессе лечения корректировали режим дозирования антикоагулянтной терапии под контролем коагулограммы, вплоть до ее кратковременной отмены. На 57-е сутки госпитализации пациента выписали по месту жительства.

Результаты

Провели анализ возможных факторов риска возникновения внутримышечных гематом. Во всех пяти описанных клинических наблюдениях гематомы возникали на фоне антикоагулянтной терапии, которая проводилась с учетом высокого риска тромбоэмболических осложнений НМГ в лечебных дозировках. Обсудили возможную связь возникновения гематомы у первого пациента с техникой введения НМГ (инъекция в область передней брюшной стенки); однако, эту версию отвергли в связи с глубиной образования гематомы.

Из представленных в таблице данных видно, что внутримышечные гематомы возникали на фоне нормальных показателей стандартной коагулограммы, только у пациента 5 выявили удлинение АЧТВ.

Следует отметить, что исследование отдельных факторов свертывания не производили по техническим причинам. Известно, что эноксапа-



Рис. 5. Гематома в большой поясничной мышце. Пациент Т (5).

Показатели коагулограммы и количество тромбоцитов у пациентов на момент выявления гематомы.

Показатели	Значения показателей у каждого пациента				
	1	2	3	4	5
Номер клинического наблюдения					
Протромбиновое время, сек	12,8	12,1	11,2	10,2	14,2
Протромбин, %	84	93	106	129	86
МНО	1,1	1,04	0,96	0,87	1,09
АЧТВ, сек	27,7	36,9	24,5	19,5	45,8
Фибриноген, г/л	3,57	2,20	2,15	3,55	3,15
Д-димер, нг/мл	1798	511	1840	887	1730
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	223	253	315	199	114

рин и надропарин, являясь атикоагулянтами прямого действия, обладают активностью в отношении фактора Ха, фактора Па. Использование анти-Ха активности для мониторинга терапевтического действия НМГ у пациентов с COVID-19 представляется более целесообразным, так как позволяет снизить риски развития геморрагических осложнений [2, 4].

Однако, данный тест выполняется в ограниченном количестве лабораторий и имеет относительно высокую стоимость по сравнению с исследованием стандартной коагулограммы. Количество тромбоцитов также у всех пациентов было в пределах нормальных показателей. Стоит отметить, что для пациентов с новой коронавирусной инфекцией в целом характерна тенденция к снижению количества тромбоцитов, которое не проявляется клинически в большинстве случаев.

По-видимому, локализация гематом была в определенной степени обусловлена позиционными особенностями в сочетании с мышечным напряжением в той или иной области; возможно, образованию субпекторальных гематом предшествовали повороты на бок. Интересно, что субпекторальные гематомы выявили только у женщин, подобное наблюдение мы нашли и в литературе [14]. В качестве описываемых факторов риска в литературе также отмечают потерю эластичности кровеносных сосудов и недостаток эластичности мышц, которые чаще наблюдаются у пожилых людей [14].

У всех пациентов появление гематом не сопровождалось какими-либо другими геморрагическими осложнениями, только у пятого пациента отмечали кратковременную макрэгматурию.

Во всех описанных наблюдениях возникновение гематом было клинически значимым, сопровождалось артериальной гипотензией,

выраженной анемией, что требовало проведения гемотранфузии. В 4-х случаях было показано хирургическое лечение гематом; причем в 2-х — потребовались повторные хирургические вмешательства. Все операции выполняли в условиях общей анестезии, с интубацией трахеи, ИВЛ. На индукции и этапе поддержания анестезии использовали фентанил или кетамин, пропофол, в качестве миорелаксанта применяли рокуроний.

Несмотря на тяжелое вирусное поражение легких, не требовалось продленной вентиляции легких в послеоперационном периоде, у всех больных по окончании операции экстубировали трахею, показатели кислотно-основного состояния (КОС) крови оставались стабильными, нарастания ДН не отмечали, в послеоперационном периоде продолжали кислородотерапию через носовые канюли. В послеоперационном периоде оставляли активные дренажи в ране, либо тампонировали рану с последующим поэтапным удалением тампонов.

Заключение

Внутримышечные и подкожные гематомы являются нечастыми, но тяжелыми осложнениями коронавирусной инфекции у пациентов, получающих НМГ в лечебных дозировках. Требуется определенная клиническая настороженность относительно рисков геморрагических осложнений у данной категории больных, важное место в диагностике гематом должно быть отведено осмотру больных, анализу динамики показателей гемоглобина и гематокрита.

Тактика антикоагулянтной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией и высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений, а также лабораторный контроль при применении НМГ требует дальнейшего анализа.

Литература

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
2. Некоторые аспекты лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19: пособие для врачей / под ред. Профессора А. Н. Кондратьева. — СПб.: Ассоциация анестезиологов — реаниматологов Северо-Запада. 2021. — 132 с. Глава IV «Система гемостаза, тромбозы и кровотечения при COVID-19». Вавилова Т.В., Власов В.С., Серафимов С.В., Рудаев Л.Я. с. 75–98.
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 9 (26.10.2020). Министерство Здравоохранения Российской Федерации.
4. Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A., Dager W.E., Deitelzweig S.D., Ellsworth S., Garcia D., Kaatz S., Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID 19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2020; 50: 72–81. DOI: 10.1007/s11239-020-02138-z.

5. Крайнюков П.Е., Демьяненко А.В., Скоробогатов В.М., Ефремов К.Н., Ким Е.А., Ефремова А.А. Опыт лечения геморрагического осложнения у пациентки с новой коронавирусной инфекцией на фоне антикоагулянтной терапии. *Военно-медицинский журнал*. 2021; 342 (5): 75–78. DOI: 10.17816/RMMJ82621.
6. Bargellini L, Cervelli R, Lunardi A, Scandiffio R, Daviddi F, Giorgi L, Cicorelli A, Crocetti L, Cioni R. Spontaneous Bleedings in COVID-19 Patients: An Emerging Complication. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020; 43 (7): 1095–1096. DOI: 10.1007/s00270-020-02507-4.
7. Rogani S, Calsolaro V, Franchi R, Calabrese A.M, Okoye C, Monzani F. Spontaneous muscle hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. *BMC Geriatr*. 2020; 20 (1): 539. DOI: 10.1186/s12877-020-01963-4. PMID: 33353545; PMCID: PMC7755066.
8. Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, Vita S, Pinnetti C, Donno D.R, Marini M.C, Nicastrì E, Ianniello S, Antinori A, ReCOVERI Study Group. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPhs): a warning for COVID-19 inpatients. *Annals of Medicine*. 2021; 53 (1): 295–301. DOI: 10.1080/07853890.2021.1875498.
9. Liu S, Mei C, Zou H, Chang X, Ye Z. Iliopsoas hematoma associated with low-molecular-weight heparin use: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020; 8: 2050313X20931680. DOI: 10.1177/2050313X20931680. PMID: 32587696; PMCID: PMC7294477.
10. Abate V, Casoria A, Rendina D, Muscariello R, Nuzzo V, Vargas M, Servillo G, Venetucci P, Conca P, Tufano A, Galletti F, Di Minno G. Spontaneous Muscle Hematoma in Patients with COVID-19: A Systematic Literature Review with Description of an Additional Case Series. *Semin Thromb Hemost*. 2022; 48 (1): 100–108. PMID: 34388842 DOI: 10.1055/s-0041-1732370.
11. Posthuma A.G., Hogervorst M., van Munster B.C. Psoas hematoma in the elderly patient, a diagnostic challenge, a case report. *International journal of surgery case reports*. 2020; 73: 187–189. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.07.003.
12. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
13. Nematihonar B., Qaderi S., Shah J., Bagherpour J.Z. Spontaneous giant rectus sheath hematoma in patients with COVID-19: two case reports and literature review. *Int J Emerg Med*. 2021; 14 (1): 40. DOI: 10.1186/s12245-021-00366-5. PMID: 34301186; PMCID: PMC8300980.
14. Koklu H., Oge Koklu N., Aksoy Khurami F., Duman E., Meral A. Therapy-Related Spontaneous Pectoral Muscle Hematoma: A Case Report and Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64 (5): 1135–1137. DOI: 10.1111/jgs.14098. PMID: 27225366.

Поступила 21.09.2021, принято в печать 26.01.2022

Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор)

С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин, И. В. Хапов, М. Е. Политов, Е. Л. Буланова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID-19 (Review)

Sergey V. Sokologorskiy, Aleksey M. Ovechkin, Ivan V. Khapov,
Mikhail E. Politov, Ekaterina L. Bulanova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Trubetskaya Str., Build. 8, Moscow 119991, Russia

Для цитирования: С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин, И. В. Хапов, М. Е. Политов, Е. Л. Буланова. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 31–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-31-38> [На русск. и англ.]

Резюме

Одним из эффективных инструментов изучения COVID-19 является исследование больших популяций пациентов и выделение факторов, влияющих на течение и прогноз, с помощью различных методов статистического анализа и математического компьютерного моделирования. Применение прогностических шкал, разработанных на основании сопоставления динамики клинических и лабораторных показателей с морфологическими данными, может помочь в своевременной оценке возможных вариантов течения заболевания и выделении больных группы высокого риска неблагоприятного исхода.

Цель обзора. Оценить факторы риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, существующие инструменты прогнозирования течения и исхода новой коронавирусной инфекции.

Поиск источников осуществляли в базах данных PubMed, Medline, Google Scholar.

Данный литературный обзор наряду с краткими данными об этиологии, патогенезе COVID-19 и об известных эпидемиологических, клинических и лабораторных факторах, влияющих на ее течение, содержит информацию о существующих инструментах оценки прогноза течения и исхода заболевания.

Заключение. Необходима разработка прогностических моделей, созданных под конкретные условия с возможностью постоянного мониторинга ситуации и внесения корректировок при необходимости. Обнаружение новых более чувствительных на ранних этапах заболевания маркеров и разработка на их основе инструментов оценки прогноза могло бы значительно улучшить исходы COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; факторы риска; прогностические инструменты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Large population studies using statistical analysis and mathematical computer modeling could be an effective tool in studying COVID-19. The use of prognostic scales developed using correlation of changes in clinical and laboratory parameters and morphological data, can help in early prediction of disease progression and identification of patients with high risk of unfavorable outcome.

Aim of the review. To assess the risk factors for severe course and unfavorable outcome of COVID-19 and to evaluate the existing tools for predicting the course and outcome of the novel coronavirus infection.

PubMed, Medline, and Google Scholar were searched for the relevant sources.

This review contains information on existing tools for assessing the prognosis and outcome of the disease, along with the brief data on the etiology, pathogenesis of the novel coronavirus infection and the known epidemiological, clinical and laboratory factors affecting its course.

Адрес для корреспонденции:

* Хапов Иван Вадимович
E-mail: ivankhapov@yandex.ru

Correspondence to:

* Ivan V. Khapov
E-mail: ivankhapov@yandex.ru

Conclusion. It is essential to develop predictive models tailored to specific settings and capable of continuous monitoring of the situation and making the necessary adjustments. The discovery of new and more sensitive early markers and developing marker-based predictive assessment tools could significantly impact improving the outcomes of COVID-19.

Keywords: COVID-19; risk factors; prognostic tools

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

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-31-38

Введение

Пандемия COVID-19 является глобальной проблемой, затрагивающей многие сферы жизни общества. Она уже нанесла колоссальный социальный и экономический ущерб, и по данным ВОЗ прогнозируются несколько волн роста заболеваемости по всему миру [1]. Изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, его патогенеза позволит более качественно спрогнозировать исходы инфекции и разработать эффективные меры по ее профилактике и лечению.

Этиологическим агентом инфекции является РНК-вирус SARS-CoV-2 из рода Betacoronavirus. SARS-CoV-2 имеет множество клеток-мишеней в организме человека и существует несколько клинических фенотипов болезни. В подавляющем большинстве случаев заболевание протекает в виде острой респираторной инфекции и/или пневмонии легкого или среднетяжелого течения, однако у части пациентов вирус приводит к развитию ОРДС, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности. Причина гетерогенности течения заболевания кроется в полиморфизме SARS-CoV-2, индивидуальных особенностях ответа организма пациента на инфекцию, его исходного состояния и множестве других факторов, влияющих на развитие патологического процесса.

Применение прогностических шкал, разработанных на основании сопоставления динамики клинических и лабораторных показателей с морфологическими данными, может помочь в своевременной оценке возможных вариантов течения заболевания и выделения больных группы высокого риска неблагоприятного исхода.

Цель обзора — оценка факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, существующих инструментов прогнозирования течения и исхода новой коронавирусной инфекции.

Поиск источников осуществляли в базах данных PubMed, Medline, Google Scholar. Ключевыми словами поиска являлись: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «Betacoronavirus» «COVID-19 risk factors», «COVID-19 comorbidities», «COVID-19 prognosis», «COVID-19 outcome prognosis»,

«COVID-19 ICU», «mortality», «death». Из более 300 первично отобранных источников литературы в обзор включили 80, из них 78 источников, опубликованных в течение последних двух лет (2020–2021 гг.)

Мишени и проявления вирусного повреждения

Ключевыми факторами, влияющими на тяжесть COVID-19, являются вирусная нагрузка и особенности иммунного ответа пациента [2]. В основе патогенеза — системный воспалительный ответ организма, приводящий к органному повреждению. В литературе описаны миокардит [3–5], поражения легких [6], печени [7–9], почек [10, 11], нервной системы [12, 13], кожи [14–16] и других органов, возникающие в результате вирусного и/или аутоиммунного повреждения. Тяжелые формы коронавирусной инфекции ассоциированы с развитием ДВС-синдрома на фоне генерализованного эндотелиита [2] и полиорганной недостаточности.

Наиболее часто поражаемым органом являются легкие, что проявляется как пневмония, в некоторых случаях — с развитием ОРДС. Как и в случаях ОРДС другой этиологии [17, 18], при SARS-CoV-2-ОРДС возможно выделить гипо- и гиперинфламаторный подтипы ОРДС, ассоциированного с SARS-CoV-2 инфекцией [19]. В одном проспективном обсервационном исследовании [20] гиперинфламаторный подтип характеризовался более высокими значениями ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и летальности, хотя значения не достигли статистической значимости в связи с небольшим объемом выборки (всего 39 пациентов).

При патологоанатомическом исследовании легочной ткани пациентов, погибших от COVID-19, обнаруживают признаки диффузного альвеолярного повреждения, повреждения микроциркуляторного русла, тромбозы ветвей легочной артерии [21]. При высоких прижизненных показателях цитокинов, во время патологического исследования легких можно обнаружить высокие уровни пироптоза и апоптоза [22].

Факторы риска

В данном обзоре представлены факторы риска, изучавшиеся в популяциях пациентов только с подтвержденным диагнозом COVID-19, путем обнаружения РНК или белков вируса в тканях пациентов при жизни или во время патоморфологического исследования.

Учитывая возможную неоднородность популяций пациентов и различные доминирующие факторы в каждой из них, существуют работы, изучавшие как общую популяцию пациентов [23], так и отдельно популяции пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации [24], пациентов с онкологическими заболеваниями [25], астмой [26], сахарным диабетом [27], ожирением [28], пожилого [29] и детского возраста [30]. В большинстве исследований группы состояли из пациентов с летальным исходом. Также оценивались факторы, влияющие на госпитализацию в стационар [31], в отделение ОРИТ [32], необходимость искусственной вентиляции легких [33].

Основными факторами, увеличивающими риск летального исхода в общей популяции, являлись различные коморбидности, такие как сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, хронические заболевания сердца, легких, печени, почек, деменция. Данные факторы были выделены на основании нескольких мета-анализов и ретроспективных исследований, самая крупная выборка насчитывала 20133 пациента [34–37]. В некоторых ретроспективных исследованиях было показано, что интегральным показателем для оценки сопутствующих заболеваний и их тяжести может служить индекс коморбидности Чарльсон, который хорошо коррелировал с летальностью в общей популяции пациентов с COVID-19 [38–40]. Мужской пол был ассоциирован с повышенным риском смерти в большинстве исследований [41]. Хотя пожилой возраст также относят к факторам риска осложненной инфекции, что было показано во многих исследованиях [42–44], в работе [45] авторы на основе мета-анализа приходят к выводу о том, что возраст является конфаундером и не увеличивает риск летального исхода. С возрастом происходит естественное увеличение коморбидностей, которые и вносят вклад в развитие тяжелых форм заболевания.

Из оцениваемых при поступлении параметров у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией значимо влияли на летальность (на основе нескольких ретроспективных когортных исследований и мета-анализов, насчитывающих от 63 до 16100 пациентов): объем поражения легких по данным КТ [46, 47], высокое содержание Д-димера [48],

лейкоцитоз, лейкопения [49], низкое содержание тромбоцитов [50], высокое содержание С-реактивного белка (СРБ) [51], ЛДГ [52], ферритин [53], низкое содержание CD4 и CD8 клеток [49].

Лечение и наблюдение в ОРИТ необходимо в 6–32,3% случаев [44, 41, 54, 55]. Пациенты, проходившие лечение в отделении реанимации, являются особой популяцией, которую следует рассматривать отдельно. В ОРИТ установлен тщательный и регулярный мониторинг за состоянием пациентов, а также зачастую спектр рассматриваемых параметров намного шире.

Как и в общей популяции, различные фоновые хронические заболевания у пациентов ОРИТ значительно влияли на летальность. Мужской пол и пожилой возраст также были ассоциированы с повышенной летальностью при COVID-19 [24].

Поражение легких с развитием ОРДС-подобного синдрома являлось доминирующей причиной перевода в отделение реанимации для обеспечения респираторной поддержки пациентов. Крайне низкий индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) при поступлении в ОРИТ, в основном менее 100, а также высокий альвеолярно-артериальный градиент являлись статистически значимыми факторами, увеличивающими летальность [24, 54, 55]. Механическая вентиляция легких сама по себе не являлась фактором, ассоциированным с летальностью [56]. Существуют работы, описывающие фенотипы поражения легких у пациентов с COVID-19, которые находились на искусственной вентиляции легких [57, 58]. Наличие ателектазов, низкий легочный комплаенс и низкую рекрутабельность альвеол относят к более поздним стадиям легочного повреждения, и данный фенотип считается более тяжелым. Подъем ПДКВ, необходимого для увеличения площади газообмена, приводит к повышенному риску баротравмы [59, 60]. В работе [61] высокое ПДКВ было ассоциировано с повышенной летальностью.

В плазме пациентов ОРИТ, у которых развилась органная дисфункция, было обнаружено повышенное содержание ИЛ-интерлейкина-6 (ИЛ), ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, сниженное содержание альфа1-антитрипсина [62]. Высокое содержание ИЛ-6 и сниженное альфа1-антитрипсина увеличивали риск летального исхода [62].

Гипотеза о развитии SARS-CoV-2-ассоциированного эндотелиита подтверждается значительным увеличением маркеров повреждения эндотелия у пациентов с тяжелыми формами заболевания. В работе [63] было продемонстрировано статистически значимое различие в концентрациях фактора Виллебранда, р-селек-

тина и тромбомодулина в плазме у пациентов ОРИТ по сравнению с пациентами нерезанимационного профиля. Высокое содержание вышеуказанных маркеров было ассоциировано с повышенной летальностью.

Прогностические инструменты

Необходимость в быстрой и точной оценке состояния пациента и прогнозировании исхода заболевания побудила исследователей к созданию прогностических инструментов. В ранний период эпидемии состояние пациентов оценивалось с помощью уже существующих шкал qSOFA, APACHE II, PSI, SMART-COP, CURB-65, MulBSTA, NEWS [64]. Исследование [65] показало, что наиболее точными с точки зрения прогноза смерти у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, оказались шкалы PSI и CURB-65. В работе [66] авторы показали применимость ранее разработанной шкалы клинической слабости (CFS) для оценки риска летального исхода и ИВЛ. J. G. Jang и др. [67] продемонстрировали преимущество шкалы NEWS над шкалами qSOFA и SIRS для оценки риска госпитализации в ОРИТ и 28-дневной летальности. В исследовании [68] авторы рекомендуют использовать шкалы NEWS и NEWS2 для оценки риска клинического ухудшения у пациентов с COVID-19.

В дальнейшем накопление данных привело к созданию специфических шкал. В наиболее крупном исследовании [69], которое включило 35463 пациента общей популяции, было выделено 8 показателей (возраст, пол, число коморбидностей, ЧДД, SpO₂, уровень сознания, мочевины, С-реактивный белок), влияющих на летальность (AUC 79, CI: 0,78–0,79).

Другое исследование [70] включало 1590 пациентов общей популяции. Критерием выбора являлось тяжелое течение заболевания, которое расценивалось как госпитализация в ОРИТ, необходимость ИВЛ и летальный исход. Созданная шкала включает 10 показателей (площадь поражения легких по КТ, возраст, анамнез легочного кровотечения, диспноэ, уровень сознания, число коморбидностей, наличие онкологического заболевания, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, ЛДГ, прямой билирубин), AUC 0,88, CI: 0,85–0,91. В работе [71], где авторы сравнивали различные предиктивные инструменты, наиболее точными оказались именно указанные выше шкалы [69, 70].

Y. Yuan и др. [72] из нескольких десятков оцениваемых факторов риска плохого прогноза были выбраны три наиболее статистически значимые: содержание ЛДГ, СРБ и процент лимфоцитов. На их основании была разработана и валидизирована прогностическая шкала,

позволяющая разделить всех поступивших пациентов на три группы риска. В исследовании приняло участие 1479 пациентов общей популяции. Авторы сообщают о чувствительности более 90%, AUC 0,96.

В схожем исследовании [73] на основании данных 2529 пациентов авторы предложили прогностическую шкалу, позволяющую классифицировать поступивших пациентов на группы высокого и низкого риска. В шкалу включены такие показатели, как возраст, хроническая ишемическая болезнь сердца в анамнезе, содержание Д-димера, прокальцитонина и процент лимфоцитов (AUC 0,92; $p=0,26$).

A. Vaid и др. [74] на основании машинного обучения разработали модель, предсказывающую вероятность летального исхода или критического события (интубация трахеи, перевод в ОРИТ, перевод в хоспис) на 3-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки. Для обучения использовались клинические и лабораторные данные 3715 пациентов, полученные в первые 36 часов после госпитализации, модель валидизирована с участием 383 пациентов. Для прогнозирования критического события наиболее значимым являлись наличие острого почечного повреждения, содержание ЛДГ, частота дыхания, содержание глюкозы (как высокое, так и низкое), систолическое и диастолическое давление, значение pH крови, содержание общего белка, СРБ, Д-димера. Для прогнозирования летального исхода значение имели возраст, анионный промежуток, СРБ, ЛДГ, SpO₂, содержание мочевины, ферритина, лактата, ширина распределения объема эритроцитов, значение диастолического давления.

G. Wu и др. [75] на основании данных 725 пациентов разработали модель, предсказывающую риск развития крайне тяжелого течения COVID-19 для разных групп пациентов, а именно: для пациентов с положительным ПЦР-тестом, но бессимптомным течением; для пациентов с положительным ПЦР-тестом и наличием клинических симптомов заболевания. При наличии результатов лабораторных исследований и КТ легких существует возможность внести также и эти данные. Показателями, используемыми в модели, являлись: возраст; информация о том, является ли пациент работником стационара по работе с пациентами с COVID-19; температура тела; время от начала заболевания; процент поражения легких по данным КТ; процент лимфоцитов; содержание СРБ, ЛДГ, мочевины, креатинкиназы, общего кальция в крови. С увеличением данных о пациенте увеличивалась и AUC (от 0,74 до 0,86 при всех известных параметрах).

В одной из работ [76] авторы разработали оценочную шкалу риска летального исхода на 7-е и 14-е сутки. В исследовании использова-

лись данные 931 пациента. Из многочисленных клинических и лабораторных показателей с помощью статистического анализа были выбраны 4 наиболее значимых: возраст, среднее артериальное давление, наличие почечного повреждения (стадия 2 и выше по KDIGO AKI) и тяжелая гипоксия (SpO_2 ниже 90%, респираторная поддержка более 4 л кислорода в минуту, неинвазивная и инвазивная ИВЛ). AUC при оценке 7-дневной летальности составила 0,86, 14-дневной — 0,83. При валидации с использованием данных 265 пациентов AUC при оценке 7-дневной и 14-дневной летальности составила 0,85 и 0,83, соответственно.

В исследовании [77] авторами была предложена номограмма, определяющая риск крайне тяжелого течения на основании 7 показателей: возраста, уровня ЛДГ, СРБ, прямого билирубина, альбумина, мочевины и ширины распределения объема эритроцитов. В исследовании приняло участие 372 пациента, чувствительность номограммы составила 85,7%, специфичность — 87,6%.

A. D. Haimovich и др. [78] разработали простой инструмент — шкалу для оценки вероятности дыхательной недостаточности в ближайшие 24 часа. В исследовании участвовало 1172 пациента. Шкала включала всего три показателя: ЧДД, SpO_2 и поток вдыхаемого кислорода, AUC 0,81, CI: 0,73–0,89.

В одной из работ [79] авторы, используя показатели 80 пациентов, разработали прогностическую шкалу для оценки риска инвазивной вентилиации и летального исхода. Данная шкала включает: возраст пациента, количество лейкоцитов, количество нейтрофилов, скорость клубочковой фильтрации и содержание миоглобина. Авторы сообщают о 70,8% чувствительности и 89,3% специфичности прогноза при использовании данной шкалы.

Прогностические инструменты являются хорошим помощником лечащему врачу в реше-

нии о тактике ведения пациента. На данный момент в мире на основании статистического анализа и машинного обучения разработано довольно большое количество прогностических шкал, номограмм, компьютерных моделей, позволяющих спрогнозировать исход с той или иной степенью погрешности. Однако существует вопрос о том, являются ли данные модели универсальными. В работе [80] авторы приводят точку зрения, что прогностические инструменты должны применяться в определенном месте, в определенное время и в определенной популяции пациентов, аргументируя это постоянно меняющимися рекомендациями по лечению, различиями в ресурсах между системами здравоохранения, демографическими, фенотипическими, генетическими особенностями популяций пациентов и др. Из этого можно сделать вывод о необходимости разработки прогностических моделей, созданных под конкретные условия с возможностью постоянного мониторинга ситуации и внесения корректировок при необходимости.

К сожалению, многие факторы, коррелирующие с плохим исходом с высоким уровнем статистической значимости, являются одновременно маркерами уже наступившего органного повреждения и органной недостаточности.

Заключение

Необходима разработка прогностических моделей, созданных под конкретные условия с возможностью постоянного мониторинга ситуации и внесения корректировок при необходимости. Обнаружение новых более чувствительных на ранних этапах заболевания маркеров и разработка на их основе инструментов оценки прогноза могло бы значительно улучшить исходы COVID-19.

Литература

1. WHO 2021.02. COVID-19 strategic preparedness and response plan. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/strategies-and-plans>.
2. Maggi E., Canonica G.W., Moretta L. COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (1): 18–22. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.001. PMID: 32389590.
3. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr, Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001. PMID: 32387246.
4. Bearse M., Hung Y.P., Krauson A.J., Bonanno L., Boyraz B., Harris C.K., Helland T.L., Hilburn C.F., Hutchison B., Jobbagy S., Marshall M.S., Shepherd D.J., Villalba J.A., Delfino I., Mendez-Pena J., Chebib I., Newton-Cheh C., Stone J.R. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19. *Mod Pathol.* 2021; 34 (7): 1345–1357. DOI: 10.1038/s41379-021-00790-1. PMID: 33727695.
5. Sala S., Peretto G., Gramegna M., Palmisano A., Villatore A., Vignale D., De Cobelli E., Tresoldi M., Cappelletti A.M., Basso C., Godino C., Esposito A. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020; 41 (19): 1861–1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286. PMID: 32267502; PMCID: PMC7184339.
6. Torres Acosta M.A., Singer B.D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J.* 2020; 56 (3): 2002049. DOI: 10.1183/13993003.2020.02049-2020. PMID: 32747391.
7. Cichoż-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (5): 377–390. DOI: 10.3748/wjg.v27.i5.377. PMID: 33584070.
8. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8 (5): 509–519. DOI: 10.1177/2050640620924157. PMID: 32450787.
9. Lizardo-Thiebaud M.J., Cervantes-Alvarez E., Limon-de la Rosa N., Tejeda-Dominguez E., Palacios-Jimenez M., Méndez-Guerrero O., Delgado-Martinez M., Rodriguez-Alvarez F., Romero-Morales B., Liu W.H., Huang C.A., Kershenobich D., Navarro-Alvarez N. Direct or Collateral Liver Damage in SARS-CoV-2-Infected Patients. *Semin Liver Dis.* 2020; 40 (3): 321–330. DOI: 10.1055/s-0040-1715108. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886936.
10. Gagliardi I., Patella G., Michael A., Serra R., Provenzano M., Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med.* 2020; 9 (8): 2506. DOI: 10.3390/jcm9082506. PMID: 32759645.
11. Ng J.H., Bijol V., Sparks M.A., Sise M.E., Izzedine H., Jhaveri K.D. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With

- COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020; 27 (5): 365–376. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.09.003. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33308501.
12. *Iadecola C., Anrather J., Kamel H.* Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell.* 2020; 183 (1): 16–27.e1. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.028. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32882182.
 13. *Sharifian-Dorche M., Huot P., Oshero M., Wen D., Saveriano A., Giacomini P.S., Antel J.P., Mowla A.* Neurological complications of coronavirus infection: a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020 Oct 15; 417: 117085. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117085. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32871412.
 14. *Catalá Gonzalo A., Galván Casas C.* COVID-19 and the Skin. *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111 (6): 447–449. DOI: 10.1016/j.ad.2020.04.007. Epub 2020 May 13. PMID: 32401723.
 15. *Novak N., Peng W., Naegeli M.C., Galvan C., Kolm-Djamei I., Brügger C., Cabanillas B., Schmid-Grendelmeier P., Catala A.* SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology — What do we know so far? *Allergy.* 2021; 76 (3): 698–713. DOI: 10.1111/all.14498. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32658359.
 16. *Gisoni P., Plaserico S., Bordin C., Alaibac M., Girolomoni G., Naldi L.* Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): 2499–2504. DOI: 10.1111/jdv.16774. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32585074.
 17. *Shankar-Hari M., Fan E., Ferguson N.D.* Acute respiratory distress syndrome (ARDS) phenotyping. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (4): 516–519. DOI: 10.1007/s00134-018-5480-6. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519902.
 18. *Calfee C.S., Delucchi K.L., Sinha P., Matthey M.A., Hackett J., Shankar-Hari M., McDowell C., Laffey J.G., O’Kane C.M., McAuley D.F.; Irish Critical Care Trials Group.* Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (9): 691–698. DOI: 10.1016/S2213-2600 (18)30177-2. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30078618.
 19. *Lin S.H., Zhao Y.S., Zhou D.X., Zhou F.C., Xu F.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis.* 2020; 7 (4): 520–527. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.06.009. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32837983.
 20. *Sinha P., Calfee C.S., Cherian S., Brealey D., Cutler S., King C., Killick R., Richards O., Cheema Y., Bailey C., Reddy K., Delucchi K.L., Shankar-Hari M., Gordon A.C., Shyamsundar M., O’Kane C.M., McAuley D.F., Szakmany T.* Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (12): 1209–1218. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30366-0. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861275.
 21. *Calabrese E., Pezzuto E., Fortarezza E., Hofman P., Kern I., Panizo A., von der Thüsen J., Timofeev S., Gorkiewicz G., Lunardi F.* Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020; 477 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32642842.
 22. *Li S., Jiang L., Li X., Lin F., Wang Y., Li B., Jiang T., An W., Liu S., Liu H., Xu P., Zhao L., Zhang L., Mu J., Wang H., Kang J., Li Y., Huang L., Zhu C., Zhao S., Lu J., Ji J., Zhao J.* Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5 (12): e138070. DOI: 10.1172/jci.insight.138070. PMID: 32427582.
 23. *Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28; 395 (10229): 1038. PMID: 32171076.
 24. *Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G., Bonanomi E., Cabrini L., Carlesso E., Castelli G., Cattaneo S., Cereda D., Colombo S., Coluccello A., Crescini G., Forastieri Molinari A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G.A., Langer T., Latronico N., Lorini F.L., Mojoli F., Natalini G., Pessina C.M., Ranieri V.M., Rech R., Scudeller L., Rosano A., Storti E., Thompson B.T., Tirani M., Villani P.G., Pesenti A., Cecconi M.; COVID-19 Lombardy ICU Network.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (10): 1345–1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539. PMID: 32667669.
 25. *Giannakoulis V.G., Papoutsis E., Siempos I.I.* Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol.* 2020; 6: 799–808. DOI: 10.1200/GO.20.00225. PMID: 32511066.
 26. *Beaney T., Salman D., Samee T., Mak V.* Assessment and management of adults with asthma during the COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2020; 369: m2092. DOI: 10.1136/bmj.m2092. PMID: 32513811.
 27. *Huang L., Lim M.A., Pranata R.* Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (4): 395–403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32334395.
 28. *Hussain A., Mahawar K., Xia Z., Yang W., El-Hasani S.* Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020; 14 (4): 295–300. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.07.002. Epub 2020 Jul 9. Re-
 - traction in: *Obes Res Clin Pract.* 2021 Jan-Feb; 15 (1): 100. PMID: 32660813.
 29. *Lee J.Y., Kim H.A., Huh K., Hyun M., Rhee J.Y., Jang S., Kim J.Y., Peck K.R., Chang H.H.* Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (23): e223. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e223. PMID: 32537957.
 30. *Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A., Heidemann S.M., Kleinman L.C., Sen A.I., Hall M.W., Priestley M.A., McGuire J.K., Boukas K., Sharron M.P., Burns J.P.; International COVID-19 PICU Collaborative.* Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (9): 868–873. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948. PMID: 32392288.
 31. *Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O’Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366.
 32. *Zhao Z., Chen A., Hou W., Graham J.M., Li H., Richman P.S., Thode H.C., Singer A.J., Duong T.Q.* Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0236618. DOI: 10.1371/journal.pone.0236618. PMID: 32730358.
 33. *Patel U., Malik P., Usman M.S., Mehta D., Sharma A., Malik F.A., Khan N., Siddiqi T.J., Ahmed J., Patel A., Sacks H.* Age-Adjusted Risk Factors Associated with Mortality and Mechanical Ventilation Utilization Amongst COVID-19 Hospitalizations—a Systematic Review and Meta-analysis. *SN Compr Clin Med.* 2020; 29: 1–10. DOI: 10.1007/s42399-020-00476-w. Epub ahead of print. PMID: 32904541.
 34. *Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L., Fu W., Li W., Liang H.L., Cao Y.Y., Yan Q., Cao C., Gao H.Y., Brügger M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Akdis M., Akdis C.A.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 76 (2): 428–455. DOI: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
 35. *Jordan R.E., Adab P., Cheng K.K.* Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020; 368: m1198. DOI: 10.1136/bmj.m1198. PMID: 32217618.
 36. *Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djalali M.* Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020; 23 (5): 1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32508193.
 37. *Indini A., Rijavec E., Ghidini M., Cattaneo M., Grossi F.* Developing a risk assessment score for patients with cancer during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Eur J Cancer.* 2020; 135: 47–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.05.017. Epub 2020 May 31. PMID: 32534244; PMCID: PMC7261437.
 38. *Price-Haywood E.G., Burton J., Fort D., Seoane L.* Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (26): 2534–2543. DOI: 10.1056/NEJMsa2011686. Epub 2020 May 27. PMID: 32459916.
 39. *Imam Z., Odish E., Gill I., O’Connor D., Armstrong J., Vanood A., Ibrinke O., Hanna A., Ranski A., Halalau A.* Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020; 288 (4): 469–476. DOI: 10.1111/joim.13119. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32498135.
 40. *Varol Y., Hakoglu B., Kadri Cirak A., Polat G., Komurcuoglu B., Akkol B., Atasoy C., Bayramic E., Balci G., Ataman S., Ermin S., Yalnz E.; COVID Study Group.* The impact of charlson comorbidity index on mortality from SARS-CoV-2 virus infection and A novel COVID-19 mortality index: CoLACD. *Int J Clin Pract.* 2021; 75 (4): e13858. DOI: 10.1111/ijcp.13858. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33237615.
 41. *Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K.A., Read J.M., Dondelinger F., Carson G., Merson L., Lee J., Plotkin D., Sigfrid L., Halpin S., Jackson C., Gamble C., Horby P.W., Nguyen-Van-Tam J.S., Ho A., Russell C.D., Dunning J., Openshaw P.J., Baillie J.K., Semple M.G.; ISARIC4C investigators.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460.
 42. *Chen L., Yu J., He W., Chen L., Yuan G., Dong F., Chen W., Cao Y., Yang J., Cai L., Wu D., Ran Q., Li L., Liu Q., Ren W., Gao F., Wang H., Chen Z., Gale R.P., Li Q., Hu Y.* Risk factors for death in 1859 subjects with COVID-19. *Leukemia.* 2020; 34 (8): 2173–2183. DOI: 10.1038/s41375-020-0911-0. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546725.
 43. *Sousa G.J.B., Garces T.S., Cestari V.R.F., Florêncio R.S., Moreira T.M.M., Pereira M.L.D.* Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e123. DOI: 10.1017/S0950268820001405. PMID: 32580809.
 44. *Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P., Blyuss O., Kislava M., Litsovskaya E., Gamirova A., Shikhaleva A., Belyaev V., Timashev P., Warner J.O., Comberlati P., Apfelbacher C., Bezrukov E., Politov M.E., Yavorovskiy A., Bulanova E., Tsareva N., Avdeev S., Kapustina V.A., Pigolkin Y.I., Dankwa E.A., Kartsonaki C., Pritchard M.G., Victor F,*

- Svistunov A.A., Butnaru D., Glybochko P.* StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 9; ciaa1535. DOI: 10.1093/cid/ciaa1535. Epub ahead of print. PMID: 33035307.
45. *Romero Starke K., Pετεreit-Haack G., Schubert M., Kämpf D., Schliebner A., Hegewald J., Seidler A.* The Age-Related Risk of Severe Outcomes Due to COVID-19 Infection: A Rapid Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (16): 5974. DOI: 10.3390/ijerph17165974. PMID: 32824596.
 46. *Büttner L., Aigner A., Fleckenstein F.N., Hamper C.M., Jonczyk M., Hamm B., Scholz O., Böning G.* Diagnostic Value of Initial Chest CT Findings for the Need of ICU Treatment/Intubation in Patients with COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10 (11): 929. DOI: 10.3390/diagnostics10110929. PMID: 33182695.
 47. *Sabri A., Davarpanah A.H., Mahdavi A., Abrishami A., Khazaei M., Heydari S., Asgari R., Nekooghadam S.M., Dobranowski J., Taheri M.S.* Novel coronavirus disease 2019: predicting prognosis with a computed tomography-based disease severity score and clinical laboratory data. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130 (7–8): 629–634. DOI: 10.20452/pamw.15422. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32500700.
 48. *Zhou Y., Yang Q., Chi J., Dong B., Lv W., Shen L., Wang Y.* Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 47–56. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.029. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32721533.
 49. *Elshazli R.M., Toraih E.A., Elgaml A., El-Mowafy M., El-Mesery M., Amin M.N., Hussein M.H., Killackey M.T., Fauzy M.S., Kandil E.* Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020; 15 (8): e0238160. DOI: 10.1371/journal.pone.0238160. PMID: 32822430.
 50. *Wool G.D., Miller J.L.* The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021; 88 (1): 15–27. DOI: 10.1159/000512007. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33049751.
 51. *Tan C., Huang Y., Shi F., Tan K., Ma Q., Chen Y., Jiang X., Li X.* C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 856–862. DOI: 10.1002/jmv.25871. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32281668.
 52. *Zhang J.J.Y., Lee K.S., Ang L.W., Leo Y.S., Young B.E.* Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (16): 2199–2206. DOI: 10.1093/cid/ciaa576. PMID: 32407459.
 53. *Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G.* Hematology, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.
 54. *Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366.
 55. *Rodríguez-Nava G., Yanez-Bello M.A., Trelles-García D.P., Chung C.W., Friedman H.J., Hines D.W.* Performance of the quick COVID-19 severity index and the Brescia-COVID respiratory severity scale in hospitalized patients with COVID-19 in a community hospital setting. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 571–576. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.003. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181332.
 56. *Hernandez-Romieu A.C., Adelman M.W., Hockstein M.A., Robichaux C.J., Edwards J.A., Fazio J.C., Blum J.M., Jabaley C.S., Caridi-Scheible M., Martini G.S., Murphy D.J., Auld S.C.* *EMORY COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative.* Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med.* 2020; 48 (11): e1045–e1053. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004600. PMID: 32804790.
 57. *Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F., Brazzi L., Camporota L.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1099–1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291463.
 58. *Robba C., Battaglioli D., Ball L., Patroniti N., Locante M., Brunetti I., Vena A., Giacobbe D.R., Bassetti M., Rocco P.R.M., Pelosi P.* Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020; 279: 103455. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103455. Epub 2020 May 11. PMID: 32437877.
 59. *Walkey A.J., Del Sorbo L., Hodgson C.L., Adhikari N.K.J., Wunsch H., Meade M.O., Uleriyk E., Hess D., Talmor D.S., Thompson B.T., Brower R.G., Fan E.* Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (Supplement 4): S297–S303. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-338OT. PMID: 29043834.
 60. *Nieman G.F., Satalin J., Andrews P., Aiash H., Habashi N.M., Gatto L.A.* Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp.* 2017; 5 (1): 8. DOI: 10.1186/s40635-017-0121-x. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28150228; PMCID: PMC5289131.
 61. *Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G., Bonanomi E., Cabrini L., Carlesso E., Castelli G., Cattaneo S., Cereda D., Colombo S., Coluccello A., Crescini G., Forastieri Molinari A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G.A., Langer T., Latronico N., Lorini E.L., Mojoli F., Natalini G., Pessina C.M., Ranieri V.M., Reich R., Scudeller L., Rosano A., Storti E., Thompson B.T., Tirani M., Villani P.G., Pesenti A., Cecconi M.* COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (10): 1345–1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539. PMID: 32667669.
 62. *McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M., Ni Choileáin O., Clarke J., O'Connor E., Hogan G., Ryan D., Sulaiman I., Gunaratnam C., Branagan P., O'Brien M.E., Morgan R.K., Costello R.W., Hurley K., Walsh S., de Barra E., McNally C., McConkey S., Boland F., Galvin S., Kiernan F., O'Rourke J., Dwyer R., Power M., Geoghegan P., Larkin C., O'Leary R.A., Freeman J., Gaffney A., Marsh B., Curley G.F., McElvaney N.G.* Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202 (6): 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC. PMID: 32584597.
 63. *Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hua J., Koff J., Menninger H., Neparadze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.J., Lee A.I.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619411.
 64. *Steinberg E., Balakrishna A., Habboushe J., Shawl A., Lee J.* Calculated decisions: COVID-19 calculators during extreme resource-limited situations. *Emerg Med Pract.* 2020; 22 (4 Suppl): CD1-CD5. PMID: 32259419.
 65. *García Clemente M.M., Herrero Huertas J., Fernández Fernández A., De La Escosura Muñoz C., Enríquez Rodríguez A.I., Pérez Martínez L., Gómez Mañas S., Iscar Urrutia M., López González F.J., Madrid Carbajal C.J., Bedate Díaz P., Arias Guillén M., Bailón Cuadrado C., Hermida Valverde T.* Assessment of risk scores in COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021; 75 (12): e13705. DOI: 10.1111/ijcp.13705. Epub ahead of print. PMID: 32931634.
 66. *Labenz C., Kremer W.M., Schattenberg J.M., Wörns M.A., Toenges G., Weinmann A., Galle P.R., Sprinzl M.F.* Clinical Frailty Scale for risk stratification in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Investig Med.* 2020; 68 (6): 1199–1202. DOI: 10.1136/jim-2020-001410. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32641351.
 67. *Jang J.G., Hur J., Hong K.S., Lee W., Ahn J.H.* Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (25): e234. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e234. PMID: 32597046.
 68. *Kostakis I., Smith G.B., Prytherch D., Meredith P., Price C., Chauhan A.* *Portsmouth Academic Consortium For Investigating COVID-19 (PACIFIC-19).* The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Resuscitation.* 2021; 159: 150–157. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.10.039. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33176170.
 69. *Knight S.R., Ho A., Pius R., Buchan I., Carson G., Drake T.M., Dunning J., Fairfield C.J., Gamble C., Green C.A., Gupta R., Halpin S., Hardwick H.E., Holden K.A., Horby P.W., Jackson C., Mclean K.A., Merson L., Nguyen-Van-Tam J.S., Norman L., Noursadeghi M., Olliaro P.L., Pritchard M.G., Russell C.D., Shaw C.A., Sheikh A., Solomon T., Sudlow C., Swann O.V., Turtle L.C., Openshaw P.J., Baillie J.K., Semple M.G., Docherty A.B., Harrison E.M.* *ISARIC investigators.* Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 2020; 370: m3339. DOI: 10.1136/bmj.m3339. Erratum in: *BMJ.* 2020 Nov 13; 371: m4334. PMID: 32907855.
 70. *Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., Li C., Li Y., Guan W., Sang L., Lu J., Xu Y., Chen G., Guo H., Guo J., Chen Z., Zhao Y., Li S., Zhang N., Zhong N., He J.* *China Medical Treatment Expert Group for COVID-19.* Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (8): 1081–1089. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033. PMID: 32396163.
 71. *Covino M., De Matteis G., Burzo M.L., Russo A., Forte E., Carnicelli A., Piccioni A., Simeoni B., Gasbarrini A., Franceschi F., Sandroni C.* *GEMELLI AGAINST COVID-19 Group.* Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 Older Patients with Specifically Developed Scores. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69 (1): 37–43. DOI: 10.1111/jgs.16956. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33197278.
 72. *Yuan Y., Sun C., Tang X., Cheng C., Mombaerts L., Wang M., Hu T., Sun C., Guo Y., Li X., Xu H., Ren T., Xiao Y., Xiao Y., Zhu H., Wu H., Li K., Chen C., Liu Y., Liang Z., Cao Z., Zhang H.T., Ch Paschalidis I., Liu Q., Goncalves J., Zhong Q., Yan L.* Development and Validation of a Prognostic Risk Score System for COVID-19 Inpatients: A Multi-Center Retrospective Study in China. *Engineering (Beijing).* 2020 Nov 28. DOI: 10.1016/j.eng.2020.10.013. Epub ahead of print. PMID: 33282444.

73. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, Zhang Y, Zhao Z, Xu H, Peng Z, Zhou F, Wang X. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100426. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100426. PMID: 32766541.
74. Vaid A, Somani S, Russak A.J., De Freitas J.K., Chaudhry F.F., Paranjpe I., Johnson K.W., Lee S.J., Miotto R., Richter F, Zhao S., Beckmann N.D., Naik N., Kia A., Timsina P, Lala A, Paranjpe M., Golden E., Danieletto M., Singh M., Meyer D., O'Reilly P.F., Huckins L., Kovatch P, Finkelstein J., Freeman R.M., Argulian E., Kasarskis A., Percha B., Aberg J.A., Bagiella E., Horowitz C.R., Murphy B., Nestler E.J., Schadt E.E., Cho J.H., Cordon-Cardo C., Fuster V., Charney D.S., Reich D.L., Bottinger E.P, Levin M.A., Narula J., Fayad Z.A., Just A.C., Charney A.W., Nadkarni G.N., Glicksberg B.S. Machine Learning to Predict Mortality and Critical Events in a Cohort of Patients With COVID-19 in New York City: Model Development and Validation. *J Med Internet Res*. 2020; 22 (11): e24018. DOI: 10.2196/24018. PMID: 33027032.
75. Wu G, Yang P, Xie Y, Woodruff H.C., Rao X, Guiot J., Frix A.N., Louis R., Moutschen M., Li J., Li J., Yan C., Du D., Zhao S., Ding Y, Liu B., Sun W, Albarello F, D'Abramo A., Schininà V, Nicastrì E., Occhipinti M., Barisione G., Barisione E., Halilaj I., Lovinfosse P, Wang X, Wu J., Lambin P. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study. *Eur Respir J*. 2020; 56 (2): 2001104. DOI: 10.1183/13993003.01104-2020. PMID: 32616597.
76. Hajifathalian K, Sharaiha R.Z., Kumar S., Krisko T., Skaf D., Ang B., Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E., McCarty T.R., Bazarbashi A.N., Njie C., Wong D., Shen L., Sholle E., Cohen D.E., Brown R.S. Jr, Chan W.W., Fortune B.E. Development and external validation of a prediction risk model for short-term mortality among hospitalized U.S. COVID-19 patients: A proposal for the COVID-AID risk tool. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0239536. DOI: 10.1371/journal.pone.0239536. PMID: 32997700.
77. Gong J., Ou J., Qiu X., Jie Y, Chen Y, Yuan L., Cao J, Tan M., Xu W, Zheng F, Shi Y, Hu B. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 833-840. DOI: 10.1093/cid/ciaa443. PMID: 32296824.
78. Haimovich A.D., Ravindra N.G., Stoytchev S., Young H.P., Wilson F.P., van Dijk D., Schulz W.L., Taylor R.A. Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. *Ann Emerg Med*. 2020; 76 (4): 442-453. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.07.022. Epub 2020 Jul 21. PMID: 33012378.
79. Zhang C., Qin L., Li K., Wang Q., Zhao Y., Xu B., Liang L, Dai Y, Feng Y, Sun J, Li X, Hu Z, Xiang H, Dong T, Jin R, Zhang Y. A Novel Scoring System for Prediction of Disease Severity in COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 318. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00318. PMID: 32582575.
80. Futoma J., Simons M., Panch T., Doshi-Velez E, Celi L.A. The myth of generalisability in clinical research and machine learning in health care. *Lancet Digit Health*. 2020; 2 (9): e489-e492. DOI: 10.1016/S2589-7500 (20)30186-2. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32864600.

Поступила 24.05.21, принято в печать 20.01.2022

Дексаметазон и SARS-CoV-2: опасная пандемия применения стероидов (письмо в редакцию)

А. Беллетти¹, С. Фрезилли¹, Дж. Ландони^{1,2*}, А. Дзангрилло^{1,2}

¹ Научный институт IRCCS Сан-Рафаэле, Отделение анестезии и интенсивной терапии, Италия, 20132, Милан, Виа Олжеттина, д. 60

² Университет Вита-Салуте Сан-Рафаэле, Медицинский факультет, Италия, 12132, Милан, Виа Олжеттина, д. 60

Dexamethasone and SARS-CoV-2: the Dangerous Steroids Pandemic (Letter to the Editorial Office)

Alessandro Belletti¹, Stefano Fresilli¹,
Giovanni Landoni^{1,2*}, Alberto Zangrillo^{1,2}

¹ Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

² School of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, 60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

Для цитирования: А. Беллетти, С. Фрезилли, Дж. Ландони, А. Дзангрилло. Дексаметазон и SARS-CoV-2: опасная пандемия применения стероидов (письмо в редакцию). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 39–40. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-39-40> [На русск. и англ.]

DOI:10.15360/1813-9779-2022-1-39-40

По состоянию на 4 августа 2021 года коронавируса (SARS-CoV-2), ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом, стал причиной 4 235 559 смертей по всему миру [1]. В наиболее тяжелых случаях у заболевших COVID-19 развивается опасный для жизни гиперинтенсивный воспалительный ответ на вирус с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов. Было приложено много усилий для поиска подходящей терапии при этом новом заболевании.

Учитывая отсутствие противовирусной терапии с доказанной эффективностью, были испытаны различные иммуносупрессивные средства с целью подавления гипервоспаления, связанного с COVID-19, и улучшения прогноза. В ходе исследования RECOVERY [2] пациентов с COVID-19 был отмечен положительный эффект применения дексаметазона в дозе 6 мг 1 раз в день в течение 10 дней. Частота летальных исходов в группе дексаметазона по сравнению с контрольной группой составила 23,3 против 26,2% у пациентов, получавших кислород, и 29,3 против 41,4% у пациентов на ИВЛ на момент рандомизации.

Хотелось бы отметить, что исследование не было слепым. Это важно, поскольку в сле-

пых исследованиях показатель NNT (number needed to treat, число пролеченных больных на одного излеченного), как правило, на 40% выше, чем в открытых исследованиях [3]. Примечательно, что три из пяти опубликованных к настоящему времени рандомизированных клинических исследований по анализу применения кортикостероидов у пациентов с COVID-19, включая исследование RECOVERY, были открытыми. В связи с этим мы полагаем, что масштаб эффекта от применения кортикостероидов при COVID-19, вероятно, завышен.

Более того, хотя кортикостероиды могут подавить гипериммунный ответ, лежащий в основе наиболее тяжелых случаев COVID-19, иммуносупрессивное действие препарата, вероятно, будет способствовать развитию коинфекций, которые развиваются во многих случаях.

Следует отметить, что даже если применение кортикостероидов у госпитализированных пациентов с тяжелыми формами COVID-19 снижает смертность с показателем NNT=19, то их использование у инфицированных SARS-CoV-2 лиц при отсутствии показаний может привести к повышению смертности с показателем NNH (number needed to harm, индекс потенциального вреда), равным 28 [4].

Адрес для корреспонденции:

* Ландони Джованни
E-mail: landoni.giovanni@hsr.it, @giovannilandoni, @SRAnesthesialCU

Correspondence to:

* Giovanni Landoni
E-mail: landoni.giovanni@hsr.it, @giovannilandoni, @SRAnesthesialCU

К сожалению, число пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и имеющих корректные показания к применению кортикостероидов, значительно ниже, чем число лиц без таковых [5]. Несмотря на это, в настоящее время во всем мире наблюдается неизбирательное применение кортикостероидов независимо от показаний [6]. В связи с этим мы предлагаем направить большие усилия на обучение врачей, во избежание неправильного применения стерои-

дов, которые, хотя и приносят пользу ограниченному числу пациентов, могут нанести вред и даже привести к летальному исходу у большинства лиц, инфицированных SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. Authors declare no conflict of interest.

Литература

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int>. [accessed 4 August 2021].
2. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17; NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub ahead of print. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
3. Baiardo Redaelli M., Belletti A., Monti G., Monti G., Lembo R., Ortalda A., Landoni G., Bellomo R. The impact of non-blinding in critical care medicine trials. *J Crit Care.* 2018; 48: 414–417. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.09.031.
4. Pasin L., Navalesi P., Zangrillo A., Kuzovlev A., Likhvantsev V., Hajjar L.A., Fresilli S., Lacerda M.V.G., Landoni G. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35 (2): 578–584. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.11.057. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33298370. PMCID: PMC7698829.
5. Tabata S., Imai K., Kawano S., Ikeda M., Kodama T., Miyoshi K., Obinata H., Mimura S., Kodera T., Kitagaki M., Sato M., Suzuki S., Ito T., Uwabe Y., Tamura K. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (9): 1043–1050. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30482-5. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32539988. PMCID: PMC7292609.
6. Alessi J., de Oliveira G.B., Schaan B.D., Telo G.H. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 80. DOI: 10.1186/s13098-020-00583-7. PMID: 32922517. PMCID: PMC7476640.

Поступила 04.08.2021, принято в печать 25.10.2021

Правила для авторов журнала «Общая реаниматология»

Составлены на основе «Кратких рекомендаций для авторов по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных» / под общ. ред. О. В. Кирилловой; АНРИ (Ассоциация научных редакторов и издателей), РИЭПП (Российский научно-исследовательский институт экономики, политики и права в научно-технической сфере). — Испр. и доп. — М., 2019, «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016), Рекомендаций Европейской ассоциации научных редакторов для авторов и переводчиков научных статей, которые должны быть опубликованы на английском языке (EASE Guidelines for Authors and Translators, <https://ease.org.uk/guidelines-toolkits/>).

Редакция, январь 2022 г.

При направлении статьи в журнал «Общая реаниматология» авторы гарантируют, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- статья не содержит конфиденциальной информации;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Рекомендации Автору до подачи статьи

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле содержится вся необходимая информация на русском или английском языке, указаны все источники информации, имеется полный комплект рисунков и таблиц, все цитаты оформлены корректно.

Редакция журнала «Общая реаниматология» рекомендует авторам использовать при подготовке статей и других материалов следующие чек-листы и схемы, разработанные международными организациями в области здравоохранения (**EQUATOR, Enhancing the**

Quality and Transparency of Health Research, <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>; **SWHM, Scientific Writing in Health & Medicine**, <https://www.swihm.com/course/>).

При подготовке статьи, отражающей результаты рандомизированных клинических исследований — «**CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial**» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>.

При подготовке статьи, отражающей результаты неэкспериментальных исследований — «**The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies**» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>

При подготовке систематического обзора и мета-анализа — «**PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)**» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>. Дополнительно рекомендуем структурировать резюме обзора следующим образом: масштаб проблемы (1–3 предложения из введения); цель обзора (одинаковые формулировки в резюме и во введении); количество, критерии, базы данных отбора источников; конкретные рассмотренные вопросы в соответствии с выделенными подзаголовками в основной части обзора); ограничения исследований по вопросам темы; заключение (сокращенный вариант заключения из основной части обзора).

При подготовке описания клинического наблюдения — «**The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development**», <https://www.care-statement.org/checklist/>. А также Научное описание клинического наблюдения с учетом рекомендаций SWHM, 2019 (форма на русском языке — на www.reanimatology.com в разделе «Правила для авторов»).

При подготовке статьи, отражающей результаты качественных исследований — «**SRQR (Standards for reporting qualitative research)**» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/>.

При подготовке статьи, отражающей результаты прогностических исследований — **STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies** <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>

Основная информация для подачи статьи

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Ограничения	
Первичная подача статьи	1 файл в формате Word на русском языке — для русскоязычных авторов на английском языке — для нерусскоязычных авторов, включающий: — название статьи — ФИО всех авторов — аффилиации всех авторов — идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии— Scopus, WoS ResearcherID) — текст всех разделов статьи — таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием — библиографию — информацию о конфликте интересов — информацию о финансировании исследования — благодарности (по желанию авторов) — вклад авторов (желательно)
Объем статьи	Оригинальная статья: — около 40 000 знаков с пробелами Краткое сообщение: — не более 2500 слов Обзор, мета-анализ: — 25000–40000 знаков с пробелами
Информация на титульной странице	
Название статьи	До 15 слов
Информация об авторах	Полные ФИО (Иван Иванович Иванов), ORCID, идентификатор авторского профиля в базе(ах) данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — Scopus, WoS ResearcherID)
Аффилиации	Полное название и почтовый адрес организаций с индексом
Автор по переписке редакцией	Полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона
Структура текста статьи и библиография	
Резюме	150–280 слов. Разделы: масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение
Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме)	1–3 тезиса (для текстовой формы — не более 40 слов каждый тезис)
Ключевые слова	6–8 слов, перечисленных через точку с запятой (;), без точки в конце
Тело статьи	Разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение
Информационные разделы	Конфликт интересов, финансирование исследования — после ключевых слов Благодарность (по желанию авторов), вклад авторов (желательно) — в конце статьи
Иллюстрации, включая таблицы	Оригинальная статья — до 8 Краткое сообщение — не более 2 Обзор — до 8
Ссылки	Новизна: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет Количество: оригинальная статья — 25–40 краткое сообщение — 10–25 обзор — 80–120 Стиль: см. раздел «Оформление библиографии»

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Форматирование	
Шрифт	Times New Roman, 12 Выделение разделов— жирный шрифт
Интервалы и отступы	Межстрочный интервал — 1,5 Интервал до и после абзаца — нет Интервал между разделами — один дополнительный интервал Отступ первой строки — 1, 25 см
Поля	2,5 см со всех сторон
Нумерация страниц	В правом нижнем углу
Примечание	
Если статья принята к публикации	Необходимо: 1. Согласовать с редакцией условие перевода статьи на английский/русский язык. 2. Предоставить отдельные файлы рисунков и фото в форматах: графики, диаграммы — Excel; рисунки и фотографии — jpeg.
Разрешение при сканировании	Рисунки и другие изображения с использованием линий — 1200 dpi; Фотография, лучевое изображение — не менее 300 dpi; Фотография, лучевое изображение с текстом — не менее 600 dpi.

Указатель авторов и статей, опубликованных
в журнале «Общая реаниматология» за 2021 год*

Index of Authors and Papers Published
in the Journal «General Reanimatology» in 2021*

- Абдусаламов С. Н. 4 (37–47)
Абрамов С. А. 2 (16–26)
Авдеев Д. Б. 2 (55–71), 5 (111–128)
Авдейкина Л. С. 3 (16–31)
Авдошин И. В. 1 (34–45)
Агапов М. А. 2 (4–15)
Акулинин В. А. 2 (55–71), 5 (111–128)
Александровский А. А. 5 (9–22)
Альфредсон Х. 4 (29–36)
Амендола А. 2 (27–36)
Антонова В. В. 4 (37–47), 5 (80–95)
Афанасьев В. В. 3 (78–98)
Афончиков В. С. 1 (46–56)
- Бабкина А. С. 3 (4–15), (16–31)
Баланюк Э. А. 3 (42–49)
Баранич А. И. 4 (22–28)
Батоцыренов Ч. Б. 6 (42–48)
Баттаини А. 2 (72–87)
Белоглазова И. Б. 6 (49–55)
Беллетти А. 2 (72–87)
Белобородова Н. В. 6 (4–14)
Белоусова О. Б. 4 (22–28)
Берикашвили Л. Б. 6 (20–26)
Бирг Т. М. 4 (22–28)
Благонаравов М. Л. 2 (37–44)
Бобовник С. В. 1 (46–56)
Боева Е. А. 4 (37–47), 5 (80–95)
Божич Н. Б. 5 (52–64)
Борисов И. В. 5 (23–34)
Бояринов Г. А. 1 (57–68), 3 (50–64)
Бояринова Л. В. 1 (57–68)
Бубнова Н. А. 1 (34–45)
Бурьянек М. 4 (29–36)
- Василец Ю. Д. 6 (49–55)
Васильев А. Г. 3 (65–77)
Вилла С. М. 2 (72–87)
Военнов О. В. 2 (16–26)
Волков А. В. 3 (4–15)
- Галлямов Э. А. 2 (4–15)
Герасименко О. Н. 6 (20–26)
Говорова Н. В. 2 (45–54), 3 (78–98)
Голубев А. М. 3 (4–15), 5 (23–34)
Голубев М. А. 2 (37–44)
Горбунова А. В. 2 (55–71)
Грачева А. С. 3 (16–31)
Гребенчиков О. А. 3 (16–31), 5 (101–110)
Гречко А. В. 5 (4–8), 5 (23–34), 6 (4–14)
Григорьев Е. К. 5 (35–51)
Гриднев О. В. 1 (16–26)
Гуркова М. М. 6 (4–14)
Гутников А. И. 4 (65–76)
- Давыдова Л. А. 4 (65–76)
Д'Амора М. 2 (27–36)
Д'Асколи Р. 2 (27–36)
- Дергилев К. В. 6 (49–55)
Дерюгина А. В. 1 (57–68)
Децца Л. 2 (72–87)
Дзангрилло А. 2 (72–87), 5 (96–100)
Дзуккато К. Ф. 2 (72–87)
Долгих В. Т. 4 (48–64), 5 (80–95)
Дробна-Саниова Б. 5 (65–79)
Дробны М. 5 (65–79)
Дубровин К. В. 6 (15–19)
Дымова О. В. 6 (15–19)
- Ершов А. В. 2 (37–44), 3 (16–31)
Есаков Ю. С. 2 (4–15)
Ефремов А. В. 2 (45–54)
- Жукова С. Г. 6 (15–19)
- Зайцев А. Ю. 6 (15–19)
Зайцев Е. Ю. 6 (27–32)
Зангрилло А. 1 (4–15)
Захарченко В. Е. 5 (23–34)
Зеленкова О. М. 4 (22–28)
Зубеев П. С. 2 (16–26)
Зурабов А. Ю. 6 (4–14)
Зурабов Ф. М. 6 (4–14)
- Ибадов Р. А. 4 (12–21)
Ибрагимов С. Х. 4 (12–21)
Ийшиликчи Л. 6 (33–41)
Исмаилов Е. Л. 1 (12–21)
- Каданцева К. К. 6 (20–26)
Казанцева Л. С. 4 (4–11)
Какоткин В. В. 2 (4–15)
Канарский М. М. 5 (23–34)
Каргин Д. Ч. 4 (37–47)
Кинзерская Д. А. 4 (48–64)
Кинзерский А. А. 4 (48–64)
Кириячков Ю. Ю. 1 (16–26)
Коваленко А. Л. 1 (46–56), 3 (50–64), 6 (42–48)
Когер Д. Д. 6 (20–26)
Козлов И. А. 5 (9–22)
Козлова Е. К. 1 (69–82)
Коневега А. Л. 3 (65–77)
Коржук М. С. 2 (55–71), 4 (48–64), 5 (111–128)
Корпачева О. В. 2 (45–54), 3 (78–98)
Кочан Л. 4 (29–36)
Кубышкин В. А. 2 (4–15)
Кузовлев А. Н. 3 (4–15), 3 (16–31), 5 (4–8), 6 (4–14)
Кульбицкий Б. Н. 6 (49–55)
Кючюкџаташ Б. 6 (33–41)
- Лазарев В. В. 2 (88–102)
Лазич А. Д. 5 (52–64)
Ландони Дж. 1 (4–15), 5 (96–100)
- Лебединский К. М. 1 (46–56)
Леджъери К. 2 (72–87)
Лембо Р. 2 (72–87)
Линькова Т. В. 2 (88–102)
Литвиненко И. В. 3 (65–77)
Лихванцев В. В. 6 (20–26)
Лодягин А. Н. 6 (42–48)
Ломбарди Г. 2 (72–87)
Лугнина Е. В. 5 (4–8)
Лукьянов С. А. 4 (4–11)
Луци Дж. 2 (27–36)
- Макарьева Л. М. 2 (55–71), 5 (111–128)
Малахов П. С. 2 (4–15)
Малярчиков А. В. 4 (4–11)
Маркарян Д. Р. 2 (4–15)
Маркелова М. В. 2 (55–71)
Матвеева Н. А. 6 (15–19)
Меглей А. Ю. 6 (4–14)
Милованова М. А. 4 (37–47), 5 (80–95)
Мокров К. В. 2 (16–26)
Мороз В. В. 1 (69–82), 5 (4–8), 5 (8–95)
Муслимов Б. Г. 1 (16–26)
- Налеев А. А. 2 (88–102)
Нарделли П. 5 (96–100)
Ни О. Г. 3 (42–49)
Николовски С. С. 5 (52–64)
Ното Б. 2 (72–87)
Нуккорини Р. 2 (27–36)
- Одинак М. М. 3 (65–77)
Озбильгин М. 6 (33–41)
Озбильгин С. 6 (33–41)
Олтолини Б. 2 (72–87)
Орлов Ю. П. 3 (78–98)
Остапченко Д. А. 4 (65–75)
Острова И. В. 3 (4–15)
- Павликова Е. П. 2 (4–15)
Парфенов С. А. 1 (46–56)
Парфенова Е. В. 6 (49–55)
Паскале С. П. 2 (27–36)
Патерностер Дж. 2 (27–36)
Пашин А. А. 4 (22–28)
Педрини Э. 2 (72–87)
Перепелица С. А. 5 (80–95)
Петриков С. С. 3 (16–31)
Петрова М. В. 1 (16–26), 5 (23–34), 6 (4–14)
Петровский Д. С. 3 (50–64)
Писарев В. М. 5 (35–51)
Питтелла Дж. 2 (27–36)
Пиццутти М. 2 (27–36)
Плехов А. В. 1 (46–56)
Полупан А. А. 4 (22–28)
Попов И. Б. 6 (27–32)
Попова В. М. 6 (4–14)

* Цифра перед скобкой — № журнала; цифры в скобках — страницы статьи.

* The Number before the Bracket is the Number of the Journal; the Numbers in the Brackets are the Pages of the Paper.

- Престипино Ф. 2* (27–36)
Проценко Д. Н. 3 (42–49)
- Рапчан Р. 4* (29–36)
Рапчанова С. 4 (29–36)
Раутбарт С. А. 5 (9–22)
Раффэй В. И. 5 (52–64)
Редкин И. В. 6 (4–14)
Ризаханов Д. М. 1 (46–56)
Романенко С. В. 4 (48–64)
Романова О. Л. 2 (37–44)
Рябцев А. В. 3 (65–77)
- Савин И. А. 4* (22–28)
Савченко Я. В. 4 (22–28)
Сапожников К. В. 3 (50–64)
Сергеев Н. И. 6 (4–14)
Сергунова В. А. 1 (69–82)
Серебряная Н. Б. 1 (34–45)
Сивков А. О. 6 (27–32)
Сивков О. Г. 1 (27–33), 6 (27–32)
Сильветти С. 1 (4–15)
Симутис И. С. 1 (46–56), 3 (50–64)
Синенченко А. Г. 6 (42–48)
Синенченко Г. И. 6 (42–48)
Сквиццато Т. 1 (4–15)
Соболева Г. 5 (65–79)
Соловьева О. Д. 1 (57–68)
Сорокин Э. П. 1 (46–56)
- Старостин Д. О. 4* (37–47), 5 (80–95)
Степанов В. А. 3 (16–31)
Степанов С. С. 2 (55–71), 5 (111–128)
Судзина Р. 4 (29–36)
Сундуков Д. В. 2 (37–44)
Сычев А. А. 4 (22–28)
- Табасаранский Т. Ф. 4* (22–28)
Тёрёк П. 4 (29–36)
Терешков П. П. 4 (4–11)
Тянич Е. 3. 5 (52–64)
Трактувей Д. О. 6 (49–55)
Трашков А. П. 3 (65–77)
Троицкий Д. В. 3 (42–49)
Турентинов А. В. 2 (16–26)
Тутельян А. В. 3 (16–31)
Тюрин И. Н. 3 (42–49), 5 (9–22)
- Унек Т. 6* (33–41)
- Фабус М. С. 5* (65–79)
Фишер З. 3. 5 (52–64)
Фишер М. 5 (65–79)
- Хаджар Л. А. 5* (96–100)
Хаджиева М. Б. 3 (16–31)
Хейреддин А. С. 4 (22–28)
Хиленко И. А. 3 (78–98)
Храмых Т. П. 2 (45–54)
- Цоколаева З. И. 6* (49–55)
Цыган Н. В. 3 (65–77)
- Черневская Е. А. 6* (4–14)
Чернышев О. Б. 1 (34–45)
Черпаков Р. А. 5 (101–110)
Чумаченко А. Г. 5 (35–51)
Чураков В. О. 6 (15–19)
Чурсинова Ю. В. 3 (16–31)
- Шабанов А. К. 3* (16–31)
Шаповалов К. Г. 3 (32–41), 4 (4–11)
Шатиль М. А. 1 (34–45)
Шерстюкова Е. А. 1 (69–82)
Шилин Д. С. 3 (32–41)
Шоронова А. Ю. 2 (55–71), 5 (111–128)
- Эллидокуз Х. 6* (33–41)
- Юрьев М. Ю. 3* (50–64), 6 (4–14)
- Яворовский А. Г. 1* (4–15)
Ядгаров М. Я. 6 (20–26)
Яковлев А. Ю. 1 (46–56)
Яковлев А. А. 6 (4–14)
Яковлева В. А. 3 (65–77)
Яковлева Е. И. 1 (57–68)
- 1 (4–15) *Дж. Ландони, Т. Сквиццато, А. Г. Яворовский, А. Зангрилло, С. Сильветти* Пожилые люди и дети — не единственные жертвы обструкции дыхательных путей инородными предметами в Италии (Национальное исследование на основе анализа СМИ)
- 1 (16–26) *Ю. Ю. Кирычков, М. В. Петрова, Б. Г. Муслимов, О. В. Гриднев* Возможности мониторинга вариабельности ритма сердца для дозирования дексметометидина у пациентов нейрореанимационного профиля
- 1 (27–33) *О. Г. Сивков* Прогнозирование возможности питания в тонкую кишку у пациентов с распространенным вторичным перитонитом
- 1 (34–45) *Н. Б. Серебряная, И. В. Авдошин, О. Б. Чернышев, М. А. Шатиль, Н. А. Бубнова* Патогенетическое и прогностическое значение тромбоцитопении у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей
- 1 (46–56) *А. Л. Коваленко, Д. М. Ризаханов, С. А. Парфенов, А. Ю. Яковлев, И. С. Симутис, С. В. Бобовник, Э. П. Сорокин, А. В. Плехов, В. С. Афончиков, К. М. Лебединский* Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени
- 1 (57–68) *Г. А. Бояринов, О. Д. Соловьева, Е. И. Яковлева, Л. В. Бояринова, А. В. Дерюгина* Метаболическая коррекция сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы у крыс
- 1 (69–82) *В. В. Мороз, Е. А. Шерстюкова, Е. К. Козлова, В. А. Сергунова* Сроки хранения фильтрованных эритроцитов и посттрансфузионные осложнения (обзор)
- 2 (4–15) *Е. П. Павликова, М. А. Агапов, П. С. Малахов, Э. А. Галлямов, Ю. С. Есаков, Д. Р. Маркаръян, В. В. Какоткин, В. А. Кубышкин* Эмфизема средостения — специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение)
- 2 (16–26) *О. В. Военнов, А. В. Турентинов, К. В. Мокров, П. С. Зубеев, С. А. Абрамов* Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19
- 2 (27–36) *А. Амендола, Дж. Патерностер, С. П. Паскале, Р. Нуккорини, М. Д'Амора, Дж. Питтелла, Р. Д'Асколи, Ф. Престипино, Дж. Луци, М. Пиццутти* Аортокоронарное шунтирование у пациента с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (клиническое наблюдение)
- 2 (37–44) *О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, М. А. Голубев, М. Л. Благодоров, А. В. Еришов* Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном
- 2 (45–54) *А. В. Ефремов, Т. П. Храмых, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева* Анестезиологическое прекондиционирование тонкой кишки на фоне геморрагической гипотензии
- 2 (55–71) *Д. Б. Авдеев, В. А. Акулинин, С. С. Степанов, А. Ю. Шоронова, Л. М. Макарьева, А. В. Горбунова, М. С. Коржук, М. В. Маркелова* Влияние окклюзии общих сонных артерий на двуядерные клеточные образования сенсорной коры большого мозга крыс
- 2 (72–87) *К. Леджсери, Л. Деица, Б. Олтолини, Р. Лембо, Б. Ното, С. М. Вилла, А. Беллетти, Г. Ломбарди, А. Баттаини, Э. Педрини, К. Ф. Дзуккато, А. Дзангрилло* Долгосрочное качество жизни после лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (одноцентровое наблюдательное исследование)
- 2 (88–102) *А. А. Налеев, В. В. Лазарев, Т. В. Линькова* Анестезия у детей с тромбоцитопенией при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии (обзор)
- 3 (4–15) *А. С. Бабкина, А. М. Голубев, И. В. Острова, А. В. Волков, А. Н. Кузовлев* Морфологические изменения головного мозга при COVID-19
- 3 (16–31) *М. Б. Хаджиева, А. С. Грачева, А. В. Еришов, Ю. В. Чурсинова, В. А. Степанов, Л. С. Авдейкина, О. А. Гребенчиков, А. С. Бабкина, А. К. Шабанов, А. В. Тутельян, С. С. Петриков, А. Н. Ку-*

- зовлев Биомаркеры аэрогематического барьера при COVID-19
- 3 (32–41) Д. С. Шилин, К. Г. Шаповалов Гемодинамика при переводе в прон-позицию пациентов с COVID-19
- 3 (42–49) О. Г. Ни, Д. В. Троцанский, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, Э. А. Баланюк Эффективность и безопасность применения новых оральных антикоагулянтов лечения COVID-19
- 3 (50–64) И. С. Симутис, Г. А. Бояринов, М. Ю. Юрьев, Д. С. Петровский, А. Л. Коваленко, К. В. Сапожников Первый опыт применения меглюмина натрия суццината ассоциированной коагулопатии
- 3 (65–77) Н. В. Цыган, А. П. Трашков, А. В. Рябцев, В. А. Яковлева, А. Л. Коневега, А. Г. Васильев, В. Н. Цыган, М. М. Одинак, И. В. Литвиненко Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор)
- 3 (78–98) Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева, В. В. Афанасьев, И. А. Хиленко Возможность использования препаратов группы суццинатов в условиях гипоксии при COVID-19 (обзор)
- 4 (4–11) А. В. Малярчиков, К. Г. Шаповалов, С. А. Лукьянов, П. П. Терешков, Л. С. Казанцева Активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1
- 4 (12–21) Р. А. Ибадов, Е. Л. Исмаилов, С. Х. Ибрагимов Применение экстракорпоральных систем протезирования функций печени при острой декомпенсированной печеночной недостаточности
- 4 (22–28) А. А. Полупан, Т. Ф. Табасаранский, А. С. Хейреддин, И. А. Савин, О. М. Зеленкова, Я. В. Савченко, Т. М. Бирг, А. А. Пашин, А. А. Сычев, А. И. Баранич, О. Б. Белоусова Использование левосимендана при лечении нейрогенной стрессорной кардиомиопатии у пациентки с субарахноидальным кровоизлиянием (клиническое наблюдение)
- 4 (29–36) Р. Рапчан, Л. Кочан, Х. Альфредсон, Р. Судзина, С. Рапчанова, М. Бурьянек, П. Тёрёк Трудности в диагностике защемления поверхностного малоберцового нерва (клиническое наблюдение)
- 4 (37–47) Е. А. Боева, Д. О. Старостин, М. А. Милованова, В. В. Антонова, Д. Ч. Каргин, С. Н. Абдусаламов Оценка качества компрессий грудной клетки, проводимых медицинскими работниками в симулированных условиях
- 4 (48–64) А. А. Кинзерский, В. Т. Долгих, М. С. Коржук, Д. А. Кинзерская, С. В. Романенко Влияние гемодилуции *in vitro* и *in vivo* на систему гемостаза (экспериментальное исследование)
- 4 (65–76) Д. А. Остапченко, А. И. Гутников, Л. А. Давыдова Современные подходы к терапии травматического шока (обзор)
- 5 (4–8) В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, Е. В. Лугинина, А. В. Гречко Научно-исследовательскому институту общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР — 85 лет (редакционная статья)
- 5 (9–22) С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, А. А. Александровский, И. А. Козлов Индекс функции сердца как возможный целевой показатель для коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе (пилотное исследование)
- 5 (23–34) А. М. Голубев, А. В. Гречко, В. Е. Захарченко, М. М. Канарский, М. В. Петрова, И. В. Борисов Характеристика кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте
- 5 (35–51) А. Г. Чумаченко, Е. К. Григорьев, В. М. Писарев Вклад полиморфизма промоторной области гена AGTR1 в течение и исход сепсиса у пациентов с высокой коморбидностью
- 5 (52–64) С. С. Николовски, Н. Б. Божич, Э. З. Фишер, А. Д. Лазич, Е. З. Тянич, В. И. Раффэй Влияние сердечно-легочной реанимации с поддержкой диспетчером скорой медицинской помощи на восстановление эффективного кровообращения и краткосрочную выживаемость
- 5 (65–79) Г. Соболева, М. С. Фабус, М. Фишер, М. Дробны, Б. Дробна-Саниова Анализ мгновенных параметров сигнала ЭЭГ на основании разложения по эмпирическим модам в применении к паттерну «вспышка-подавление» при анестезии пропофолом
- 5 (80–95) С. А. Перепелица, В. В. Мороз, В. Т. Долгих, Е. А. Боева, Д. О. Старостин, В. В. Антонова, Д. Ч. Каргин Современные аспекты профессиональной подготовки анестезиологов-реаниматологов в ординатуре
- 5 (96–100) Дж. Ландони, П. Нарделли, А. Дзангрилло, Л. А. Хаджар Искусственная вентиляция легких: «полное затмение» сердца (редакционная статья)
- 5 (101–110) Р. А. Черпаков, О. А. Гребенчиков Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс
- 5 (111–128) С. С. Степанов, Д. Б. Авдеев, В. А. Акулинин, А. Ю. Шоронова, Л. М. Макарьева, М. С. Коржук Проявление отека-набухания сенсомоторной коры большого мозга крыс в зависимости от длительности окклюзии общих сонных артерий (морфометрическое исследование)
- 6 (4–14) Н. В. Белобородова, А. В. Гречко, М. М. Гуркова, А. Ю. Зурабов, Ф. М. Зурабов, А. Н. Кузовлев, А. Ю. Меглей, М. В. Петрова, В. М. Попова, И. В. Редкин, Н. И. Сергеев, Е. А. Черневская, М. Ю. Юрьев, А. А. Яковлев Адаптивная фототерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование)
- 6 (5–19) В. О. Чураков, А. Ю. Зайцев, О. В. Дымова, К. В. Дубровин, С. Г. Жукова, Н. А. Матвеева Влияние медикаментозной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование)
- 6 (20–26) Л. Б. Берикашвили, М. Я. Ядгаров, О. Н. Герасименко, Д. Д. Козер, К. К. Каданцева, В. В. Лихванцев Оценка риска развития гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения с использованием номограммы М (ретроспективное исследование)
- 6 (27–32) О. Г. Сивков, А. О. Сивков, И. Б. Попов, Е. Ю. Зайцев Эффективность назогастрального и назоеюнального энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита (проспективное исследование)
- 6 (31–41) Бейза Кючюкёзташ, Лейла Ийшликчи, Суле Озбильгин, Мукахит Озбильгин, Таркан Унек, Холя Эллидокуз Влияние пневмоперитонеума под различным давлением на показатели легочной механики и удовлетворенность хирурга при лапароскопической холецистэктомии (проспективное исследование)
- 6 (42–48) А. Г. Синенченко, Ч. Б. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, Г. И. Синенченко, А. Л. Коваленко Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция (проспективное исследование)
- 6 (49–55) К. В. Дергилев, Э. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Ю. Д. Василец, Д. О. Трактыев, Б. Н. Кульбицкий, Е. В. Парфенова Участие рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в формировании профиброзного микроокружения в эпикардальной области

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 21.04.2020

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

— автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com. Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон, в случае неурегулированных путем переговоров разногласий — в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регуливающими публикацию рукописей в научно-практических медицинских журналах.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

Сроки продвижения рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»

Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.
Далее см. на сайте www.reanimatology.com.

Памяти БОРИСА МАКСИМОВИЧА САВЧЕНКО

19 января 2022 года на 74-м году жизни скончался кандидат химических наук Савченко Борис Максимович (01.08.1948 — 19.01.2022).

Борис Максимович родился в семье военного, но своей профессией выбрал химию. После окончания института нефти и газа им. И. М. Губкина многие годы работал в Институте Органической Химии АН СССР им. Н. Д. Зелинского, где защитил кандидатскую диссертацию. Будучи разносторонне одаренным человеком, он любил классическую музыку, литературу, трепетно относился к хорошему слову печатному и сказанному. Обожал советское кино; хорошо знал не только отечественных, но и мировых режиссеров и их фильмы, увлекался фотографией. Все это плюс прекрасное знание русского и английского языков, опыт научной работы сыграли важную роль на этапе выбора последнего места его работы — НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, где ему предложили возглавить научно-информационный отдел. Борис Максимович с энтузиазмом и свойственной ему скрупулезностью приступил к модернизации библиотечного фонда, переводу каталога книжного фонда Института в электронный формат, созданию компьютерного и интернет-обеспечения для доступа к современным международным и российским научным базам данных. Используя спонсорскую помощь, он успешно пополнял книгофонд научной литературы Института и создал электронную базу данных современных научных материалов по анестезиологии и реаниматологии.



Борис Максимович оказывал всяческую помощь молодым ординаторам, аспирантам и соискателям в подборе научной литературы при подготовке к занятиям и при написании диссертаций. Любовь к русскому языку и хорошее его знание, а также пунктуальность и четкость в работе позволили ему многие годы заниматься корректорской правкой литературных ссылок научных материалов, публикуемых в научно-практическом журнале «Общая реаниматология». Четкое соблюдение требований журнала к оформлению литературных источников в журнале сыграло немаловажную роль для включения одного из ведущих Российских журналов по патологической физиологии и реаниматологии в международную базу Scopus.

Борис Максимович — человек невероятной доброты и обаяния, умевший дружить с людьми разного возраста и разных профессий; его отличали человеколюбие, отзывчивость, жизнелюбие и чувство юмора. В сердцах людей, знавших его, останется память о прекрасном Человеке и Коллеге.

Редакция журнала «Общая реаниматология», коллектив НИИ общей реаниматологии выражают искренние соболезнования родным, близким и коллегам Бориса Максимовича и скорбят вместе с ними.



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

*Все образовательные программы
обеспечены баллами НМО
Возможно формирование
образовательных циклов
по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77
www.fnkcr.ru/edu
edu@fnkcr.ru