



# Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации

Г.Е. Савков<sup>1</sup>, С.С. Петриков<sup>1</sup>, Н.В. Рыбалко<sup>1</sup>, Л.Т. Хамидова<sup>1</sup>, О.Ю. Маркатюк<sup>1</sup>,  
К.В. Киселев<sup>2</sup>, Д.А. Лебедев<sup>1</sup>, Ю.Н. Врабий<sup>1</sup>, Н.Э. Альтшулер<sup>3</sup>, К.А. Попугаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** При проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (вв-ЭКМО) у пациентов с новой корона-вирусной инфекцией (COVID-19) типичны гемодинамические нарушения разной степени тяжести. Тахикардия, увеличение сердечного выброса или артериальная гипотензия влияют на эффективность вв-ЭКМО. Одной из возможных причин нарушений гемодинамики, приводящих к неэффективности вв-ЭКМО, может стать дисавтономия (ДА) – дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Ранее описано развитие ДА при различных критических состояниях. При COVID-19 также развивается ДА (COVID-19-ДА), но объектом исследований, её изучавших, были исключительно стабильные, нерезанимационные пациенты. Представленное исследование посвящено проблеме COVID-19-ДА у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, требующем проведения вв-ЭКМО.

**Цель исследования** – определение фенотипов COVID-19-ДА, их влияния на эффективность вв-ЭКМО и исходы заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 20 пациентов: 12 (60%) женщин, 8 (40%) мужчин. Средний возраст – 55 лет. Пациентам проводили суточное холтеровское мониторирование с оценкой спектральных параметров variability сердечного ритма: низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов записи, отношения LF/HF на 1, 3, 5-е сутки проведения вв-ЭКМО. Критерием COVID-19-ДА являлось снижение LF/HF менее 2,28 или повышение LF/HF более 6,94. Критерием преобладающего тонуса симпатического отдела ВНС являлось увеличение LF/HF более 6,94, парасимпатического – снижение LF/HF менее 2,28. Критерием пониженного тонуса симпатического отдела ВНС являлось снижение LF менее 15%, повышенного – увеличение LF более 40%. Критерием пониженного тонуса парасимпатического отдела ВНС являлось снижение HF менее 15%, повышенного – увеличение HF более 25%. Используемые критерии были основаны на результатах ранее проведённых работ.

У пациентов фиксировали факт отлучения от вв-ЭКМО, длительность респираторной терапии и вв-ЭКМО, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и срок госпитализации, исходы заболевания.

**Результаты.** COVID-19-ДА была диагностирована во всех наблюдениях. Медиана LF/HF составила 0,1. Параметры variability сердечного ритма достоверно изменялись в динамике: на 5-е сут вв-ЭКМО достоверно снижались параметры LF и HF. В зависимости от тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС пациенты были разделены на три группы: 1-я (n = 4; 20%) – фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; 2-я (n = 14; 70%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; 3-я (n = 2; 10%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС (эта группа была исключена из дальнейшей статистической обработки, поскольку являлась малочисленной). Во 2-й группе средняя частота сердечных сокращений была достоверно выше по сравнению с 1-й группой. В 1-й группе отлучение от вв-ЭКМО было успешно в 50% случаев, тогда как во 2-й – в 7,2% (p = 0,04).

**Выводы.** При проведении вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19 необходим продлённый мониторинг ДА для определения её фенотипа. Наличие тахикардии у пациентов с COVID-19 при проведении вв-ЭКМО не исключает наличия дисбаланса ВНС с существенным преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС над симпатическим. Именно такой фенотип COVID-19-ДА достоверно ассоциирован с развитием неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** COVID-19; новая коронавирусная инфекция; дисавтономия; вегетативная нервная система; экстракорпоральная мембранная оксигенация

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (протокол № 11-22 от 21.11.2022).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 129010, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. E-mail: german.doctor@mail.ru. Савков Г.Е.

**Для цитирования:** Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Маркатюк О.Ю., Киселев К.В., Лебедев Д.А., Врабий Ю.Н., Альтшулер Н.Э., Попугаев К.А. Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):13–23.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1017>

Поступила 07.08.2023 / Принята в печать 31.08.2023 / Опубликовано 25.06.2024

# Phenotypes of COVID-19-Associated Dysautonomia in Patients Requiring Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation

German E. Savkov<sup>1</sup>, Sergey S. Petrikov<sup>1</sup>, Natalia V. Rybalko<sup>1</sup>, Layla T. Khamidova<sup>1</sup>, Olga U. Markatuk<sup>1</sup>, Kirill V. Kiselev<sup>2</sup>, Dmitriy A. Lebedev<sup>1</sup>, Yulia N. Vrabiy<sup>1</sup>, Natavan E. Altschuler<sup>3</sup>, Konstantin A. Popugaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;*

<sup>2</sup>*Moscow Information and Analytical Center in Healthcare, Moscow, Russia;*

<sup>3</sup>*Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia*

## Abstract

**Background.** Patients with novel coronavirus infection (COVID-19) receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) are typically prone to hemodynamic disorders of various severity. Tachycardia, increased cardiac output, or arterial hypotension affect the effectiveness of VV-ECMO. One of the possible causes of hemodynamic disorders leading to ineffective VV-ECMO may be dysautonomia (DA), which refers to an imbalance of sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system (ANS). The development of DA in various critical conditions was described previously. Dysautonomia also develops in COVID-19 (COVID-19-associated DA), but it was studied only in stable non-ICU patients. The presented study focuses on COVID-19-associated DA in critical COVID-19 patients requiring VV-ECMO support.

The study was aimed at determining COVID-19-associated DA phenotypes, their impact on VV-ECMO effectiveness and disease outcomes.

**Materials and methods.** The study included 20 patients: 12 (60%) females, 8 (40%) males. The patients had an average age of 55 years. All the patients underwent 24-hour Holter monitoring with spectral analysis of heart rate variability (HRV) assessing low-frequency component of the spectrum (LF), the high-frequency component of the spectrum (HF), the LF/HF ratio on days 1, 3, and 5 of VV-ECMO. Diagnostic criteria for COVID-19-associated DA was a decrease in LF/HF < 2.28 or an increase in LF/HF > 6.94. The diagnostic criteria of predominant tone of sympathetic nervous system (sympathetic tone) was an increase in LF/HF > 6.94, while a decrease in LF/HF < 2.28 indicated predominant parasympathetic tone. Low sympathetic tone was determined by a decrease in LF < 15%, and an increase in LF > 40%. Low parasympathetic tone was determined by a decrease in HF < 15%, and an increase in HF > 25%. The criteria used were based on the results of previous studies.

The following parameters were registered in the study population: VV-ECMO weaning, duration of respiratory and VV-ECMO support, length of stay in the intensive care unit (ICU) and in hospital, and disease outcomes.

**Results.** COVID-19-associated DA was diagnosed in all the patients. LF/HF median value was 0.1. HRV spectrum parameters changed significantly over time: on day 5 of VV-ECMO support LF and HF values significantly decreased. The patients were divided into three groups according to the DA phenotype: group 1 (n = 4 [20%]) with normal sympathetic tone and high parasympathetic tone (nShP phenotype); group 2 (n = 14 [70%]) with low sympathetic tone and high parasympathetic tone (lShP phenotype); group 3 (n = 2 [10%]) with low sympathetic tone and normal parasympathetic tone (lSnP phenotype). The latter group was excluded from further statistical analysis due to the small sample size. In group 2, the mean HR was significantly higher compared with group 1. In group 1, VV-ECMO weaning was successful in 50% of cases, whereas in group 2 it was successful in 7.2% (p = 0.04).

**Conclusions.** To determine a dysautonomia phenotype, it is necessary to continuously monitor DA status in COVID-19 patients during VV-ECMO. Tachycardia in COVID-19 patients during VV-ECMO does not exclude the ANS imbalance with a significant predominance of parasympathetic tone over the sympathetic tone. It is this COVID-19-associated DA phenotype that is significantly associated with the unfavorable outcomes.

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

**Ethics approval.** All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Protocol No. 11-22, dated 21 November 2022).

**Source of funding.** The study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 3 Bolshaya Sukharevskaya Sqr., Moscow, Russia, 129010. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: german.doctor@mail.ru. Savkov G.E.

**For citation:** Savkov G.E., Petrikov S.S., Rybalko N.V., Khamidova L.T., Markatuk O.U., Kiselev K.V., Lebedev D.A., Vrabiy Yu.N., Altschuler N.E., Popugaev K.A. Phenotypes of COVID-19-associated dysautonomia in patients requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):13–23. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1017>

Received 07.08.2023 / Accepted 31.08.2023 / Published 25.06.2024

## Введение

Вирусная пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у 8–15% пациентов [1]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при развитии у пациента с COVID-19 ОРДС, приводящего к прогрессирующим рефрактерным нарушениям газообмена, несмотря на использование протективной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), адекватной седации и миорелаксации, а также позиционирования, необходимо инициировать процедуру вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (вв-ЭКМО) [2].

Для пациентов с COVID-19 и потребностью в проведении вв-ЭКМО характерны нарушения гемодинамики разной степени тяжести в виде гипо- и гипертензии, рефрактерной тахикардии, которые способны влиять на эффективность процедуры вв-ЭКМО, вызывая несоответствие собственного и искусственного минутного объёма кровообращения [3, 4]. Причиной нарушения гемодинамики у таких пациентов может стать дисавтономия (ДА) – дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [5]. ДА развивается у пациентов в критических состояниях, вызванных большим спектром заболеваний. У пациентов с COVID-19 также описана ДА (COVID-19-ДА) [6–8]. Объектом опубликованных ранее работ, посвящённых COVID-19-ДА, чаще являются стабильные, нерезанимационные пациенты. В литературе нам не удалось найти исследований, посвящённых изучению COVID-19-ДА у реанимационных пациентов, находящихся в критических состояниях с необходимостью проведения вв-ЭКМО. Наше исследование посвящено именно этой проблеме.

**Цель исследования** – определение фенотипов COVID-19-ДА, их влияния на эффективность вв-ЭКМО и исходы заболевания.

## Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- подтверждённый диагноз COVID-19;
- ОРДС с рефрактерными нарушениями газообмена;
- необходимость проведения вв-ЭКМО.

Критерии исключения:

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

Всем пациентам обеспечивали весь спектр необходимой медицинской помощи, утверждённой актуальными на момент лечения временными методическими рекомендациями Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [9].

Пациентам при поступлении выполняли компьютерную томографию (КТ) лёгких на томографе «Aquilion Prime» («Toshiba») с последующей оценкой степени лёгочного повреждения. При развитии дыхательной дисфункции пациентам проводили респираторную поддержку аппаратом ИВЛ «SV300» («Mindray»), включавшую неинвазивную (НИВЛ: высокопоточная оксигенотерапия, масочная вентиляция) и инвазивную ИВЛ. С целью седации и миорелаксации по показаниям пациентам проводили продлённую внутривенную инфузию пропофола в дозе 4–12 мг/кг в час и рокурония бромида в дозе 0,3–0,6 мг/кг в час. При подозрении на развитие COVID-19-ДА начинали внутривенное или энтеральное введение β-блокаторов (эсмолол, метопролол в соответствующих дозах) и внутривенную инфузию α-симпатомиметика центрального механизма действия дексмететомидина (ДММ) в дозе 0,7–1,4 мкг/кг в час. Такая терапия была предложена А. Rudiger и соавт. для коррекции ДА при сепсисе и получила название декатехоламинизации [20]. Сократительную способность миокарда и волемический статус оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «MyLab 70» (« Esaote »).

Показания к вв-ЭКМО [10]:

- соотношение парциального давления кислорода артериальной крови и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (P/f) < 150 мм рт. ст., или
- P/f < 60 мм рт. ст. в течение более 6 ч, или
- P/f < 50 мм рт. ст. в течение более 3 ч, или



- $pH < 7,20$  и парциальное давление  $CO_2$  в артериальной крови ( $PaCO_2$ )  $> 80$  мм рт. ст. в течение более 6 ч, или
- $P/f \geq 150$  мм рт., но  $pH < 7,20$  при  $PaCO_2 > 80$  мм рт. ст. в течение более 6 ч.

Противопоказания к вв-ЭКМО [10]:

- возраст пациента более 70 лет;
- длительность ИВЛ до начала вв-ЭКМО более 10 сут;
- невозможность канюляции;
- противопоказания к использованию антикоагулянтной терапии;
- сопутствующие неизлечимые заболевания в терминальной стадии.

ДА диагностировали при оценке variability сердечного ритма (ВСР), анализируя данные суточной холтеровской электрокардиографии, полученной на аппарате «CardioMem CM 3000» («GE»). При проведении холтеровского мониторирования оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), низкочастотные колебания, обусловленные тонусом симпатического отдела ВНС (LF), высокочастотные колебания, обусловленные преимущественно тонусом парасимпатического отдела ВНС (HF), и их соотношение.

Референсные значения мониторируемых показателей [11–14, 28–31]:

- средняя ЧСС в течение 24-часовой записи – 60–80 уд/мин;
- LF, выраженный в процентном соотношении к общему частотному спектру записи, – 15–40%;
- HF, выраженный в процентном соотношении к общему частотному спектру записи, – 15–25%;
- LF/HF – 2,28–6,94.

Изменение LF/HF может свидетельствовать о наличии у пациента дисбаланса ВНС. Исследование ВСР позволяет определить фенотип ДА за счёт объективной оценки тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Отклонение LF/HF от нормы в меньшую сторону указывает на преобладающий тонус парасимпатического отдела ВНС [31], в большую – симпатического отдела ВНС [31].

Пациентам проводили суточное холтеровское мониторирование с оценкой вышеперечисленных показателей в 1, 3 и 5-е сутки проведения вв-ЭКМО. При наличии значимых ошибок в холтеровском мониторировании, составляющих более 20% записи и затрудняющих оценку ВСР, результат исключали из дальнейшего анализа. Фиксировали факт отлучения от вв-ЭКМО, длительность респираторной терапии и вв-ЭКМО, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и госпитализации, исходы заболевания.

Статистический анализ данных проводили при помощи программы «Statistica 12» («StatSoft»). Данные групп сравнивали при помощи метода Манна–Уитни, качественные признаки между группами – точного критерия Фишера, параметры внутри групп (зависимые параметры) – критерия Вилкоксона.

## Результаты

Исследование было проведено на базе ОРИТ инфекционного корпуса НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с сентября 2021 г. по февраль 2022 г. В исследование вошли 20 пациентов: 12 (60%) женщин и 8 (40%) мужчин с COVID-19, осложнённым развитием ОРДС, потребовавшим проведения вв-ЭКМО. Средний возраст пациентов – 55 лет. В табл. 1 представлена общая характеристика вошедших в исследование пациентов при их поступлении в ОРИТ до начала вв-ЭКМО.

COVID-19-ДА была диагностирована во всех наблюдениях. В табл. 2 представлена динамика параметров ВСР, отражающих баланс ВНС.

Полученные данные демонстрируют достоверное изменение тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС в динамике при проведении вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19. Так, на 5-е сутки проведения вв-ЭКМО достоверно снижались параметры LF и HF. Это свидетельствует о необходимости мониторинга ВСР у пациентов с COVID-19 на протяжении как минимум всего времени проведения у них вв-ЭКМО.

В зависимости от фенотипа COVID-19-ДА, а именно тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС, пациенты были разделены на три группы:

- 1-я ( $n = 4$ ; 20%) – фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС;
- 2-я ( $n = 14$ ; 70%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС;
- 3-я ( $n = 2$ ; 10%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС.

Поскольку 3-ю группу составили только 2 пациента, с точки зрения статистической обработки данных, анализ будет недостоверным. В этой связи пациенты 3-й группы были удалены из дальнейшего анализа и интерпретации полученных результатов. Сравнение проводили только между 1-й и 2-й группами, которые достоверно не различались по возрасту, полу, тяжести состояния при поступлении и на момент начала вв-ЭКМО, сопутствующей патологии (табл. 3).

Сравнительный анализ ЧСС и ВСР 1-й и 2-й групп на 1-е сут проведения вв-ЭКМО представлены в табл. 4.

Представленные данные свидетельствуют о том, что во 2-й группе ЧСС была достоверно выше по сравнению с 1-й группой. Учитывая более низкий тонус симпатического отдела ВНС у пациентов 2-й группы, такие значения ЧСС являются парадоксальными.

Группы достоверно не различались по длительности проведения вв-ЭКМО, ИВЛ, длительности пребывания пациентов в ОРИТ и сроку госпитализации, а также частоте исходов, за исключением частоты отлучения пациентов от вв-ЭКМО (табл. 5). В 1-й группе отлучение

Таблица 1. Общая характеристика пациентов при поступлении в ОРИТ, до начала вв-ЭКМО  
Table 1. General characteristics of patients included in the study at their ICU admission prior to VV-ECMO

Показатель   Parameter	Значения   Value
Возраст, лет   Age, years, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	55,00 (38,25; 60,00)
Пол, n (%)   Gender, n (%)	
мужской   males	8 (40)
женский   females	12 (60)
Сопутствующие заболевания, n (%)   Concomitant diseases, n (%)	
артериальная гипертензия   arterial hypertension	13 (65)
сахарный диабет   diabetes mellitus	3 (15)
хроническая сердечная недостаточность   chronic heart failure	2 (10)
Общие данные, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )   General data, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
время от начала заболевания до поступления, сут time from disease onset to admission, days	14,50 (11,00; 25,00)
время от поступления до начала вв-ЭКМО, сут time from admission to VV-ECMO start, days	1,50 (1,00; 3,00)
время от начала заболевания до начала вв-ЭКМО, сут time from disease onset to VV-ECMO start, days	17,50 (15,00; 28,75)
Респираторная поддержка, n (%)   Respiratory support, n (%)	
нИВЛ   NIV	9 (45)
ИВЛ   invasive mechanical ventilation	11 (55)
Параметры газообмена (на фоне респираторной поддержки), Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) Gas exchange parameters (with respiratory support), Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
P/f	94,00 (89,25; 96,00)
SpO <sub>2</sub> , %	92,00 (62,75; 110,00)
Степень повреждения лёгких по данным КТ, n (%)   Lung injury CT score, n (%)	
КТ-3   CT-3	4 (20)
КТ-4   CT-4	16 (80)
Осложнения, n (%)   Complications, n (%)	
бактериальное воспаление   bacterial inflammation	11 (55)
сепсис   sepsis	3 (15)
септический шок   septic shock	1 (5)

Примечание. Me — медиана; Q<sub>1</sub> — нижний квартиль; Q<sub>3</sub> — верхний квартиль.

Note. Me — median; Q<sub>1</sub> — lower quartile; Q<sub>3</sub> — upper quartile.

Таблица 2. Динамика показателей ЧСС и ВСР, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)  
Table 2. Changes in HR and HRV parameters, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатель Parameter	Срок проведения вв-ЭКМО, сут   VV-ECMO duration, days		
	1	3	5
n	20	20	19
ЧСС в течение 24-часовой записи, уд/мин 24 h HR, bpm	84,50 (77,50; 97,75)	83,50 (75,00; 98,75)	84,00 (65,00; 101,00)
LF, %	5,60 (2,02; 9,22)	8,99 (2,92; 12,75)	2,98* (1,13; 6,48)
HF, %	53,50 (31,13; 70,57)	53,30 (45,88; 61,60)	29,95* (15,18; 43,23)
LF/HF	0,10 (0,04; 0,23)	0,12 (0,05; 0,30)	0,11 (0,03; 0,18)

Примечание. \*p < 0,05 по сравнению с 3-ми сутками проведения вв-ЭКМО.

Note. \*p < 0.05 compared with day 3 of VV-ECMO.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп  
Table 3. General characteristics of patients in group 1 and group 2

Показатель   Parameter	Группа   Group	
	1	2
<i>n</i>	4	14
Возраст, лет, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )   Age, years, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	46,5 (37,5; 58,5)	57,5 (40,2; 62,0)
Пол, <i>n</i> (%)   Gender, <i>n</i> (%)		
мужской   males	1 (25,0)	6 (42,8)
женский   females	3 (75,0)	8 (57,2)
Сопутствующая патология, <i>n</i> (%)   Concomitant disease, <i>n</i> (%)		
артериальная гипертензия   arterial hypertension	3 (75,0)	10 (71,4)
сахарный диабет   diabetes mellitus	1 (25,0)	2 (14,2)
хроническая сердечная недостаточность   chronic heart failure	0	2 (14,2)
Респираторная поддержка при поступлении, <i>n</i> (%)   Respiratory support at admission, <i>n</i> (%)		
НИВЛ   NIV	2 (50,0)	6 (42,8)
ИВЛ   invasive mechanical ventilation	2 (50,0)	8 (57,2)
Респираторная поддержка на момент начала вв-ЭКМО, <i>n</i> (%)   Respiratory support at VV-ECMO start, <i>n</i> (%)		
НИВЛ   NIV	0	2 (14,2)
ИВЛ   invasive mechanical ventilation	4 (100,0)	12 (85,7)
Степень повреждения лёгких по данным КТ, <i>n</i> (%)   Lung injury CT score, <i>n</i> (%)		
КТ-3   CT-3	2 (50,0)	1 (7,1)
КТ-4   CT-4	2 (50,0)	13 (92,9)

Таблица 4. Сравнительный анализ ЧСС и параметров ВСР в 1-й и 2-й группах на 1-е сутки проведения вв-ЭКМО, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Table 4. Comparative HR and HRV analysis in group 1 and group 2 on day 1 of VV-ECMO, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатель   Parameter	Группа   Group	
	1	2
<i>n</i>	4	14
ЧСС в течение 24-часовой записи, уд/мин 24 h HR, bpm	74,00 (65,00; 82,25)	86,50* (79,75; 97,25)
LF, %	24,67 (17,55; 31,24)	5,30** (2,06; 7,52)
HF, %	54,42 (36,54; 57,14)	56,00 (41,96; 74,20)
LF/HF	0,47 (0,43; 0,58)	0,09** (0,03; 0,12)

Примечание. \**p* < 0,05; \*\**p* < 0,001 по сравнению с 1-й группой.

Note. \**p* < 0.05; \*\**p* < 0.001 compared with group 1.

от вв-ЭКМО было успешно в 50% случаев, во 2-й – в 7,2% (*p* = 0,04). Среди пациентов, вошедших в исследование, единственным выжившим был больной во 2-й группе. Интуитивно складывается впечатление о том, что это межгрупповое отличие является важным. Однако объективный статистический анализ показал, что группы достоверно не различались по показателю смертности.

Группы достоверно не различались по параметрам сократительной способности миокарда и волемического статуса (табл. 6) на ЭхоКГ. Важно отметить, что полученные показатели ЭхоКГ в обеих группах находились в пределах нормы.

С учётом данных об эффективности β-блокаторов и ДММ при коррекции ДА в рамках декатехоламинизации, а также возможном влиянии на баланс ВНС седативных препаратов и миорелаксантов мы провели сравнительный анализ групп по частоте использования этих медикаментозных препаратов во всех исследовательских точках (табл. 7).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что пациенты 2-й группы достоверно чаще получали внутривенную инфузию пропофола только на 3-и сутки вв-ЭКМО (*p* = 0,04). Частота использования β-блокаторов, ДММ, миорелаксантов и пропофола в 1-е и 3-и сутки вв-ЭКМО в группах достоверно не различались. Кроме этого, опре-

Таблица 5. Сравнение групп по исходам  
Table 5. Comparison of groups by outcomes

Показатель   Parameter		Группа   Group	
		1	2
<i>n</i>		4	14
Длительность ИВЛ, сут Mechanical ventilation duration, days	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	20,50 (6,00; 35,00)	11,00 (6,75; 13,25)
Длительность вв-ЭКМО, сут VV-ECMO duration, days	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	6,00 (6,00; 7,50)	8,50 (5,00; 12,25)
Длительность пребывания в ОРИТ, сут Length of ICU stay, days	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	16,50 (8,00; 32,50)	12,00 (7,75; 16,50)
Срок госпитализации, сут Length of hospital stay, days	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	21,50 (8,00; 35,00)	12,00 (7,75; 16,50)
Отлучение от вв-ЭКМО VV-ECMO-weaning	<i>n</i> (%)	2 (50)	1* (7,2)
Выжили   Survived	<i>n</i> (%)	0	1 (7,2)
Умерли   Deceased	<i>n</i> (%)	4 (100)	13 (92,8)

Примечание. \**p* < 0,05 по сравнению с 1-й группой.

Note. \**p* < 0.05 compared with group 1.

Таблица 6. Сравнение групп по параметрам ЭхоКГ  
Table 6. Comparison of the groups by TTE parameters

Показатель   Parameter		Норма Normal	Группа   Group	
			1	2
<i>n</i>			4	14
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	55–65	58,50 (52,75; 68,75)	62,50 (53,00; 66,25)
Конечный диастолический объём левого желудочка, мл Left ventricular end-diastolic volume, ml	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	55–149	109,50 (100,75; 149,00)	104,50 (95,50; 112,50)
Конечный систолический объём левого желудочка, мл Left ventricular end-systolic volume, ml	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	18–40	44,50 (32,75; 66,00)	39,00 (33,50; 48,50)
Ударный объём левого желудочка, мл Left ventricular stroke volume, ml	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	50–70	74,00 (57,25; 84,75)	68,00 (60,75; 73,50)
Спадение нижней полой вены более 50% Inferior vena cava collapsibility > 50%	<i>n</i> (%)		1 (25)	6 (42,8)

Таблица 7. Сравнение групп по частоте использования седативных препаратов, миорелаксантов и β-блокаторов, *n* (%)  
Table 7. Comparison of groups by frequency of using sedatives, myorelaxants, and β-blockers, *n* (%)

Назначение   Indicated agent	Срок проведения вв-ЭКМО, сут   VV-ECMO duration, days					
	1		3		5	
	1-я группа group 1	2-я группа group 2	1-я группа group 1	2-я группа group 2	1-я группа group 1	2-я группа group 2
<i>n</i>	4	14	4	14	4	14
β-Блокаторы   β-Blockers	2 (50,0)	8 (57,2)	2 (50)	8 (57,2)	2 (50)	6 (42,8)
β-Блокаторы и ДММ   β-Blockers and DMM	1 (25,0)	3 (21,4)	2 (50)	5 (35,7)	2 (50)	7 (50)
Пропофол   Propofol	3 (75,0)	11 (78,5)	0	8* (57,2)	1 (25)	9 (64,2)
Миорелаксанты   Myorelaxants	3 (75,0)	9 (64,2)	0	7 (50)	1 (25)	7 (50)

Примечание. \**p* < 0,05 по сравнению с 1-й группой.

Note. \**p* < 0.05 compared with group 1.

деление фенотипа ДА проводили на 1-е сут вв-ЭКМО, когда группы статистически достоверно не различались по частоте использования препаратов, которые теоретически могут оказывать влияние на ВНС.

## Обсуждение

Основным результатом представленного исследования является концептуализация проблемы ДА у реанимационных пациентов в целом и у пациентов с COVID-19 и потребностью в проведении вв-ЭКМО как у одной из наиболее тяжёлых популяций реанимационных пациентов в частности. На основании полученных результатов возможно выделить два тезиса, которые являются базисными. Во-первых, все пациенты с тяжёлым течением COVID-19, развившимся ОРДС и необходимостью проведения вв-ЭКМО имели ДА. Во-вторых, основываясь на состоянии тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС, мы выделили три фенотипа COVID-19-ДА: фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС. Такой методологический подход к проблеме ДА у пациентов, находящихся в критических состояниях, по нашему мнению, является новаторским и чрезвычайно практическим. Он может привести к концептуальным изменениям в ведении пациентов, находящихся в критических состояниях. Становится понятной необходимость мониторинга состояния ВНС, а также профилактики развития и целенаправленной коррекции развившихся нарушений гемодинамики с учётом персонального фенотипа ДА.

Проблема ДА не является новой для интенсивной терапии. ДА – частое и типичное проявление повреждения центральной нервной системы у нейрореанимационных пациентов. Данные анализа ВСР у пациентов с черепно-мозговой травмой указывают на развитие ДА с преобладанием тонуса симпатической ВНС в 8–20% случаев [15]. Исследования ВСР у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием демонстрируют выраженное повышение тонуса симпатического отдела ВНС [16]. Повышенный тонус симпатического отдела ВНС также характерен для пациентов, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения [17]. У больных с сочетанной травмой, сепсисом также существенно чаще преобладает тонус симпатической нервной системы [18, 19].

На основании результатов этих исследований была сформирована концепция декатехоламинизации, которая впоследствии успешно доказала свою эффективность у реанимационных пациентов [20]. Эта концепция заключается в комбинированном использовании ДММ и эсмолола. Эта фармакологическая комбинация угнетает симпатико-адреналовые реакции, возникающие при критических состояниях. Использование ДММ при септическом шоке позволяет уменьшить плазменную концентрацию адреналина в крови на 40% [21]. Эсмолол снижает летальность почти в 2 раза (с 80,5% до 49,4%) у пациентов с септическим шоком и потребностью в высоких дозах

вазопрессорной поддержки [22]. Все результаты исследований декатехоламинизации указывают на то, что совместное использование ДММ и эсмолола эффективно у пациентов при ДА с повышенным тонусом симпатической ВНС.

Последующие исследования доказали разнородность реанимационных пациентов в отношении ДА. Например, преобладание тонуса симпатического отдела ВНС при сепсисе, отражающее активацию компенсаторных механизмов для поддержания гомеостаза в условиях начала бактериального воспаления, в последующем сменяется преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС. При этом тяжесть септического шока коррелирует с повышением тонуса парасимпатического отдела ВНС [23]. Анализ ВСР при COVID-19 у стабильных нерезанимационных пациентов указывает на преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС [24]. Наше исследование также продемонстрировало достоверное и существенное преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС над симпатическим у реанимационных пациентов с COVID-19, требующих проведения вв-ЭКМО.

Известно, что при COVID-19 происходит как морфологическое, так и функциональное повреждение центральной нервной системы. При этом центры регуляции ВНС (паравентрикулярные структуры, обонятельный тракт, гиппокамп) повреждаются при COVID-19 раньше и тяжелее других [25]. Вероятно, именно повреждение центров регуляции ВНС, а также вовлечение в патологический процесс блуждающего нерва при COVID-19 может быть причиной развития COVID-19-ДА и, следовательно, преобладающего тонуса парасимпатического отдела ВНС.

Результаты проведения вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19 существенно и достоверно хуже по сравнению с другими популяциями реанимационных пациентов [26]. Мы считаем, что именно COVID-19-ДА играет важную, если не ведущую роль в тех патологических процессах, которые приводят к отрицательным исходам заболевания у крайне тяжёлых пациентов с COVID-19. Однако остаётся неизвестным, является ли COVID-19-ДА причиной тяжёлого течения заболевания или эпифеноменом.

В ходе исследования мы выявили три фенотипа COVID-19-ДА, и это уникальная интерпретация проблемы ДА у реанимационных пациентов. Наиболее часто встречающийся фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС достоверно связан с невозможностью успешного прекращения процедуры вв-ЭКМО. При фенотипе с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС, наоборот, успешное отлучение от вв-ЭКМО наступало достоверно чаще. Невозможность отлучения пациента от вв-ЭКМО означает невозможность компенсации нарушений газообмена в результате сохраняющейся гипоксемии, что в итоге приводит к развитию полиорганной дисфункции и летальному исходу. В этой связи уравнивание искусственного и естественного минутного объёма кровообращения является одной из целей проводимой интенсивной терапии, которая позволяет достигнуть адекватных параметров



газообмена и избежать развития полиорганной дисфункции и, соответственно, неблагоприятного исхода.

Полученные результаты показали, что группы достоверно не различались по частоте использования  $\beta$ -блокаторов и ДММ в рамках декатехоламинизации. Именно концепция декатехоламинизации, предложенная как эффективный метод коррекции ДА с повышенным тонусом симпатического отдела ВНС, гипотетически представляется перспективной для уравнивания искусственного и естественного минутного объёма кровообращения за счёт снижения сердечного выброса у пациента. Однако наше исследование показало, что у пациентов с COVID-19-ДА и потребностью в вв-ЭКМО преимущественно развивается фенотип ДА, при котором тонус симпатического отдела угнетён, а тонус парасимпатического отдела ВНС, наоборот, резко повышен. При этом, очевидно, отсутствует точка приложения концепции декатехоламинизации для коррекции COVID-19-ДА. Это дополнительно объясняет, почему в ситуациях, при которых повышен тонус парасимпатического отдела ВНС, течение заболевания тяжелее, исходы неблагоприятные, а методы коррекции отсутствуют.

Интересным результатом исследования является тот факт, что пациенты с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС достоверно чаще получали продлённую внутривенную инфузию пропофола на 3-и сутки проведения вв-ЭКМО. Данные о более выраженном дисбалансе ВНС и худших исходах заболевания в этой группе наводят на мысль, что использование пропофола в качестве препарата для медикаментозной седации нежелательно у этой когорты пациентов. Вероятно, пропофол способен отрицательно влиять на баланс ВНС, тем самым усугубляя ДА и, следовательно, ухудшая исходы заболевания. Однако на основании того, что частота использования пропофола, как и других препаратов, теоретически влияющих на ВНС, в 1-е сут проведения вв-ЭКМО достоверно в двух группах не отличалась, можно предположить, что пропофол не оказывал влияние в нашем исследовании на вариант фенотипа COVID-19-ДА.

Ещё одним уникальным результатом представленного исследования является тот факт, что ЧСС в группе с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС была достоверно выше, чем в группе с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС. По нашему мнению, этот феномен достоин отдельного описания и дальнейшего изучения. Мы предлагаем назвать этот феномен «вегетативный парадокс», подразумеваемая под ним состояние, при котором у пациентов с пониженным тонусом симпатического отдела и повышенным тонусом парасимпатического отдела ВНС развивается устойчивая тахикардия либо очевидная тенденция к тахикардии. Основная проблема «вегетативного парадокса» заключается в том, что имеющаяся у пациентов тахикардия приводит к очевидным осложнениям (как, например, при сохраняющейся гипоксемии у пациентов с вв-ЭКМО), а фармакологическое урежение ЧСС при помощи  $\beta$ -адреноблокаторов и центральных  $\alpha$ -адреномиметиков приводит к ещё большему дисба-

лансу отделов ВНС и, соответственно, к усугублению тяжести ДА. Примечательно, что статистический анализ параметров ЭхоКГ у пациентов обеих групп не выявил достоверных отличий. Нормальные показатели ЭхоКГ указывают на то, что тахикардия не связана с гиповолемией или гипердинамическим типом кровообращения.

Основным вопросом, который предстоит решить в будущих исследованиях, является выбор оптимальной терапии ДА с фенотипом повышенного тонуса парасимпатического отдела ВНС и/или угнетением симпатического отдела ВНС. Вероятно, такой опцией может стать управляемая гипотермия. Хорошо известно, что умеренная гипотермия снижает сердечный выброс пациента за счёт развития брадикардии и угнетения метаболизма. Это приводит к уравниванию искусственного и естественного минутного объёма кровообращения в условиях вв-ЭКМО без влияния на адренорецепторы и, следовательно, без усугубления без того грубого дисбаланса ВНС [27].

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно является моноцентровым. Во-вторых, в исследование вошло всего 20 пациентов. С формальной точки зрения, это небольшое количество. Однако, учитывая уникальность изучаемой популяции и исследуемого феномена – COVID-19-ДА при проведении вв-ЭКМО – объём клинического материала воспринимается как достаточный и не имеющий аналогов в мировой практике. В-третьих, основным методом диагностики ДА является анализ холтеровского мониторирования электрокардиографии. Пациенты, находившиеся в крайне тяжёлом состоянии, получали большое количество препаратов, которые оказывают влияние на тонус ВНС: седативные и наркотические препараты,  $\beta$ -блокаторы и центральные  $\alpha$ -симпатомиметики. Несмотря на то что группы не различались по частоте и длительности использования большинства из этих препаратов, за исключением пропофола, сохраняется ощущение того, что применение этих препаратов могло оказать влияние на полученные нами результаты. Перечисленные выше ограничения обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований, посвящённых проблеме ДА у реанимационных пациентов, нуждающихся в проведении вв-ЭКМО.

## Заключение

1. При проведении вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19 во всех наблюдениях выявляется COVID-19-ДА. Это обуславливает необходимость обязательного проведения продлённого мониторинга состояния ВНС при помощи анализа ВСР.
2. COVID-19-ДА имеет три фенотипа: фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС. С точки зрения эффективности вв-ЭКМО и возможности её прекращения наихудшим фенотипом COVID-19-ДА является фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС.

3. Для COVID-19-ДА характерен феномен «вегетативного парадокса» – тахикардия при повышенном тоне парасимпатического отдела и пониженном тоне симпатического отдела ВНС. Использование у пациентов с таким фенотипом широко распространённой в современной интенсивной терапии концепции декатеcholаминизации (ДММ и эсмолол) является патофизиологически невер-

ным. В этой связи необходимо проведение последующих исследований, результатом которых должно стать появление методов воздействия на ВНС у пациентов с феноменом «вегетативного парадокса» и одновременным фенотипом ДА, проявляющимся превалированием парасимпатического тонууса. Возможно, таким методом интенсивной терапии станет управляемая гипотермия.

## Список источников / References

1. Namendys-Silva S.A. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung*. 2020;49(4):348–349. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.012
2. Tonna J.E., Abrams D., Brodie D. et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021;67(6):601–610. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001432
3. Lynch J.P., Mhyre J.G., Dantzker D.R. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1979;46(2):315–321. DOI: 10.1152/jappl.1979.46.2.315
4. Dantzker D.R., Lynch J.P., Weg J.G. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest*. 1980;77(5):636–642. DOI: 10.1378/chest.77.5.636
5. Hovaguimian A. Dysautonomia: diagnosis and management. *Neurol. Clin.* 2023;41(1):193–213. DOI: 10.1016/j.ncl.2022.08.002
6. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med. (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
7. Romero-Sánchez C.M., Diaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060–e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000937
8. Koh J.S., De Silva D.A., Quek A.M.L. et al. Neurology of COVID-19 in Singapore. *J. Neurol. Sci.* 2020;418:117118. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117118
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). М., 2022.
10. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): temporary guidelines. Version 16 (18.08.2022). Moscow; 2022.
11. Shekar K., Badulak J., Peek G. et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J*. 2020;66(7):707–721. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001193
12. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Eur. Heart J*. 1996;17(3):354–381.
13. Goldberger J.J., Challapalli S., Tung R., et al. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*. 2001;103(15):1977–1983. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1977
14. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии*. 2002;(24):65–86.
15. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. *Vestnik aritmologii*. 2002;(24):65–86.
16. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR Variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91(7):1936–1943. DOI: 10.1161/01.CIR.91.7.1936
17. Conder R.L., Conder A.A. Heart rate variability interventions for concussion and rehabilitation. *Front. Psychol.* 2014;5:890. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00890
18. Meghiani M., Kaffashi F., Terilli K. et al. Heart rate variability as a biomarker of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*. 2020;32(1):162–171. DOI: 10.1007/s12028-019-00734-3
19. Gujjar A.R., Sathyaprabha T.N., Nagaraja D. et al. Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis. *Neurocrit. Care*. 2004;1(3):347–353. DOI: 10.1385/NCC.1.3.347
20. Luo X., Gao H., Yu X. et al. Spectral analysis of heart rate variability for trauma outcome prediction: an analysis of 210 ICU multiple trauma patients. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2021;47(1):153–160. DOI: 10.1007/s00068-019-01175-5
21. de Castilho F.M., Ribeiro A.L.P., da Silva J.L.P. et al. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180060. DOI: 10.1371/journal.pone.0180060
22. Rudiger A., Singer M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit. Care*. 2016;20(1):309. DOI: 10.1186/s13054-016-1488-x
23. Hernandez G., Tapia P., Alegria L. et al. Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous lactate clearance in early experimental septic shock. *Crit. Care*. 2016;20(1):234. DOI: 10.1186/s13054-016-1419-x
24. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(16):1683–1691. DOI: 10.1001/jama.2013.278477
25. Chen W.L., Chen J.H., Huang C.C. et al. Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. *Am. J. Emerg. Med.* 2008;26(4):395–401. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.06.016
26. Kaliyaperumal D., Rk K., Alagesan M., Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2021;32(3):247–253. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0378
27. Alam S.B., Willows S., Kulka M., Sandhu J.K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(11):2348–2360. DOI: 10.1111/ene.14442
28. Bertini P., Guarracino F., Falcone M. et al. ECMO in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2022;36(8 Pt A):2700–2706. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.11.006
29. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S186–S202. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241
30. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada A. et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1991;67(2):199–204. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90445-q
31. Pagani M., Montano N., Porta A. et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95(6):1441–1448. DOI: 10.1161/01.cir.95.6.1441
32. Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 1997;96(9):3224–3232. DOI: 10.1161/01.cir.96.9.3224
33. Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front. Psychol.* 2014;5:1040. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01040

## Информация об авторах

*Савков Герман Евгеньевич* – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>

*Петриков Сергей Сергеевич* – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

*Рыбалко Наталья Владимировна* – д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>

*Хамидова Лайла Тимарбековна* – д.м.н., зав. научным отделением лучевой диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>

*Маркатюк Ольга Юрьевна* – к.м.н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1711-7611>

*Киселев Кирилл Владимирович* – старший бизнес-аналитик Информационно-аналитического центра в сфере здравоохранения, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>

*Лебедев Дмитрий Александрович* – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6498-7658>

*Врабий Юлия Николаевна* – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3860-5120>

*Альтшулер Натаван Эльшад* – к.м.н., врач-эндокринолог, врач – анестезиолог-реаниматолог, ассистент каф. анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ РФ – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>

*Попугаев Константин Александрович* – д.м.н., профессор, зам. директора – руководитель Регионального сосудистого центра НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

**Вклад авторов:** *Савков Г.Е.* – разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости; *Петриков С.С., Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Попугаев К.А.* – разработка концепции статьи, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости; *Маркатюк О.Ю., Лебедев Д.А., Врабий Ю.Н.* – получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, обоснование научной значимости; *Альтшулер Н.Э.* – получение и анализ фактических данных, обоснование научной значимости; *Киселев К.В.* – получение и анализ фактических данных.

## Information about the authors

*German E. Savkov* – anesthesiologist and intensivist, Intensive care unit, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>

*Sergey S. Petrikov* – D. Sci. (Med.), RAS Corresponding Member, Head, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

*Natalia V. Rybalko* – D. Sci. (Med.), Head, Department of functional diagnostics, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>

*Layla T. Khamidova* – D. Sci. (Med.), Head, Scientific department of radiation diagnostics, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>

*Olga Yu. Markatuk* – Cand. Sci. (Med.), functional diagnostics doctor, Department of functional diagnostics, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1711-7611>

*Kirill V. Kiselev* – senior business analyst, Moscow Information and Analytical Center of Healthcare, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>

*Dmitriy A. Lebedev* – anesthesiologist and intensivist, Intensive care unit, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6498-7658>

*Yulia N. Vrabiy* – anesthesiologist and intensivist, Intensive care unit, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3860-5120>

*Natavan Elshad Altschuler* – Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, anesthesiologist and intensivist, assistant, Department of anesthesiology, resuscitation and intensive care, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>

*Konstantin A. Popugaev* – D. Sci. (Med.), professor, Deputy chief, Head, Regional Vascular Center, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

**Author contribution:** *Savkov G.E.* – development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, verification and approval of the article text, justification of scientific significance; *Petrikov S.S., Rybalko N.V., Khamidova L.T., Popugaev K.A.* – development of the concept of the article, writing and editing the text of the article, verification and approval of the article text, justification of scientific significance; *Markatuk O.Yu., Lebedev D.A., Vrabiy Yu.N.* – obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, justification of scientific significance; *Altschuler N.E.* – obtaining and analyzing factual data, justification of scientific significance; *Kiselev K.V.* – obtaining and analyzing factual data.