УДК 616.16-002
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61

Е. Е. ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО, К. Н. ХРАПОВ,
Н. Н. ПЕТРИЩЕВ, Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК

Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: ulfkote@mail.ru**

Статья поступила в редакцию 04.08.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

Считается, что дисфункция микроциркуляции при сепсисе возникает главным образом в результате повреждения эндотелия инфекционными агентами и провоспалительными цитокинами. Вероятно, механизмы нарушения микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19 и сепсисе могут быть схожими. Однако исследований, при которых изучали нарушения микроциркуляции у пациентов с COVID-19, в настоящее время не так много, и их результаты порой противоречивы. *Цель* – оценить состояние микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 и развитием бактериального сепсиса с помощью микроскопии ногтевого ложа и лазерной допплеровской флоуметрии. *Материалы и методы.* В отделении реанимации обследованы 16 пациентов с COVID-19, у которых впоследствии диагностирован бактериальный сепсис. Пациентам выполняли витальную капилляроскопию и окклюзионную пробу с использованием лазерной допплеровской флоуметрии. Оценивали среднюю скорость капиллярного кровотока, размер периваскулярной зоны, плотность капилляров, наличие внутрисосудистых агрегатов, прирост амплитуды максимального постокклюзионного кровотока и среднего значения постокклюзионного кровотока относительно исходного. Дополнительно оценивали сывороточную концентрацию проадреномедуллина. Исследования выполняли в день поступления и в динамике. *Результаты.* При капилляроскопии у пациентов были выявлены нарушения микроциркуляции в виде снижения линейной скорости капиллярного кровотока (<400 мкм/с), увеличения размера периваскулярной зоны (>100 мкм), циркуляции микроагрегатов, при окклюзионной пробе определялось отсутствие постокклюзионной гиперемии. Присоединение бактериальной инфекции приводило к еще бóльшему усугублению нарушений микроциркуляции: увеличению периваскулярной зоны, прогрессию внутрисосудистой агрегации с исходом в микротромбоз с уменьшением плотности капиллярной сети (по данным капилляроскопии), а также резкому снижению амплитуды максимального прироста кровотока постокклюзионного кровотока при окклюзионной пробе. Также выявлена тенденция к отрицательной корреляции между уровнем сывороточного проадреномедуллина и максимального прироста кровотока при окклюзионной пробе. *Заключение.* Присоединение бактериальной инфекции у больных с COVID-19 приводит к значительному усугублению нарушений микроциркуляции с развитием явлений дефицита перфузии и интерстициального отека. Повышенная концентрация проадреномедуллина в плазме крови подтверждает концепцию о значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе тяжелого течения COVID-19 и бактериального сепсиса.

Ключевые слова: *капилляроскопия, микроциркуляция, сепсис, COVID-19, лазерная допплеровская флоуметрия, окклюзионная проба, дисфункция микроциркуляции*

Для цитирования: *Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Петрищев Н. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):52–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61.*

UDC 616.16-002
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61

E. E. LADOZHSKAYA-GAPEENKO, K. N. KHRAPOV,
N. N. PETRISHCHEV, YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK

Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 and development of bacterial sepsis

**Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: ulfkote@mail.ru**

Received 04.08.21; accepted 05.11.21

Summary

It is believed that microcirculation dysfunction in sepsis primarily caused by damage of the endothelium by infectious agents and pro-inflammatory cytokines. Mechanisms of impaired microcirculation in the severe course of COVID-19 and sepsis likely

to be similar. However, there are few reports studied microcirculation disorders in patients with COVID-19, and their results are sometimes contradictory. *Objective*. To assess the microcirculation of patients with severe Covid-19 and the development of bacterial sepsis using nail bed microscopy and laser Doppler flowmetry. *Materials and methods*. 16 intensive care unit COVID-19 patients subsequently diagnosed with bacterial sepsis were examined. Patients underwent vital capillaroscopy and an occlusive test using laser Doppler flowmetry. The average rate of capillary blood flow, the size of the perivascular zone, the density of capillaries, the presence of intravascular aggregates, the increase in the amplitude of the maximum post-occlusive blood flow and the average value of postocclusive blood flow relative to the initial one were valuated. Additionally, the level of serum proadrenomedullin was evaluated. Studies were performed on the day of admission and in dynamics. *Results*. By the capillaroscopy analysis, microcirculation disorders were detected in the form of a decrease in the linear speed of capillary blood flow (<400 μm/s), an extention of the perivascular zone (>100 μm), the circulation of microaggregates; the absence of postocclusive hyperemia was determined by an occlusive test. Secondary bacterial infection led to an even greater aggravation of microcirculation disorders: an increase of the perivascular zone, the progression of intravascular aggregation resulting in microthrombosis with a decrease of the density of the capillary network (according to capillaroscopy), as well as a sharp decrease of amplitude maximal increment of blood flow of post-occlusive circulation at the time of an occlusive sample. We also revealed a trend of negative correlation between the level of serum proadrenomedullin and the maximum increase in blood flow during the occlusive test. *Conclusion*. The secondary bacterial infection in patients with COVID-19 leads to a significant aggravation of microcirculation disorders with the development of perfusion deficiency and interstitial edema. The increased plasma proadrenomedullin level supports the concept of the significant role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of severe COVID-10 and bacterial sepsis.

Keywords: *capillaroscopy, microcirculation, sepsis, COVID-19, laser Doppler flowmetry, occlusion test, microcirculation disfunction*

For citation: *Ladozhskaya-Gapeenko E. E., Khrapov K. N., Petrishchev N. N., Polushin Yu. S., Shlyk I. V. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 and development of bacterial sepsis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):52–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61.*

Введение

Нарушение микроциркуляции считается ключевым патофизиологическим процессом как в развитии бактериального сепсиса, так и при тяжелом течении коронавирусной инфекции (COVID-19) [1–4].

При тяжелом сепсисе и септическом шоке микроциркуляторные нарушения могут возникнуть в результате дисфункции эндотелия вследствие его повреждения инфекционными агентами и воспалительными медиаторами с последующим развитием повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию, гемореологических нарушений, увеличения проницаемости сосудистой стенки [5]. В последние два десятилетия стали доступны методы диагностики микроциркуляции у постели больного (в первую очередь, портативная видеомикроскопия), позволяющие оценивать состояние микроциркуляторного русла, что открыло возможность новой области мониторинга функционального состояния микрогемодинамики. Использование прижизненной микроскопии и экспериментальных моделей сепсиса продемонстрировали наличие таких микроциркуляторных нарушений, как снижение скорости микрокровотока, увеличение неоднородности регионарной перфузии, снижение плотности перфузируемых капилляров и др. [1, 5–8].

Нарушения микроциркуляции, выявляемые с помощью современных методов, такие как снижение функциональной плотности капилляров и повышенная неоднородность кровотока, наблюдаются уже на ранних стадиях системного воспалительного ответа на инфекцию и имеют прогностическое значение при сепсисе [9]. Известно, что изменения показателей системной гемодинамики при сепсисе не всегда коррелируют с параметрами микроциркуляции [1]. Следовательно, стандартные методы гемодинамического мониторинга, используемые в клинической практике, при стабильной гемодинамике не обнаружат микроциркуляторных расстройств. В этой связи мониторинг микроциркуляции может стать эффективным инструментом для ранней диагностики целенаправленной терапии, а также может потенциально снизить уровень смертности у этих больных в критическом состоянии [10–13].

Кроме того, в последние годы все чаще внимание исследователей привлекают биомаркеры сепсиса. Одним из них является проадреномедуллин (PAMP) -N-20-концевой пептид, вырабатывающийся, в том числе, в эндотелии и гладкомышечных клетках. Он является стабильным продуктом деградации адреномедуллина. Биологические действия адреномедуллина и проадреномедуллина, по-видимому, скоординированы, чтобы способствовать снижению сосудистого тонуса [14–16].

Существует немало работ, согласно которым, повышение уровня проадреномедуллина ассоциировано с бактериальным сепсисом и септическим шоком. Кроме того, повышение уровня этого маркера достоверно ассоциируется с бóльшим риском смерти при сепсисе. Также есть данные, что концентрация проадреномедуллина увеличивается пропорционально тяжести бактериальной пневмонии, а также он повышен у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [1].

Данные о роли проадреномедуллина и адреномедуллина при вирусных инфекциях, в том числе при COVID-19, пока еще освещены недостаточно.

Результаты современных исследований у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2, включая гистопатологические, подтверждают ведущую роль повреждения эндотелиальных клеток в сосудистой дисфункции, микротромбозе и воспалении. Гистопатологические исследования подтвердили прямое повреждение эндотелия вирусной инфекцией с развитием диффузного эндотелиита, а также микро- и макрососудистых тромбозов как в венозном, так и в артериальном руслах. Риск возникновения венозных тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в виде тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии

Таблица 1

Сопутствующие хронические заболевания у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Table 1

Background diseases of patients with severe COVID-19

Сопутствующее заболевание	Число больных, n
Артериальная гипертензия	13
Ишемическая болезнь сердца	6
Сахарный диабет	4
Хроническая сердечная недостаточность	3
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Ожирение	6
Сочетанная патология	11
Без сопутствующей патологии	1

при повышенным уровнем D-димера и активацией коагуляции очень высок. Провоспалительный цитокиновый шторм с повышенным уровнем интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-α и т. д., также способствует развитию эндотелиальной дисфункции и рекрутингу лейкоцитов в микрососудах. Эндотелиит, вызванный COVID-19, может быть патогенетическим фактором системного нарушения микроциркуляторной функции в различных органах [2]. Исследований, в которых изучали нарушения микроциркуляции у пациентов с COVID-19 с помощью прикроватных методов, в настоящее время не так много, причем их результаты порой противоречивы, микроскопические признаки развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19 могут быть не столь ярко выражены, как при тяжелом бактериальном сепсисе и септическом шоке [18, 19]. Хотя подразумевается, что механизмы нарушения микроциркуляции при бактериальном сепсисе и тяжелом течении COVID-19 могут быть схожими.

Цель исследования – оценить состояние микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 и развитием бактериального сепсиса с помощью микроскопии ногтевого ложа и лазерной допплеровской флоуметрии.

Материалы и методы исследования

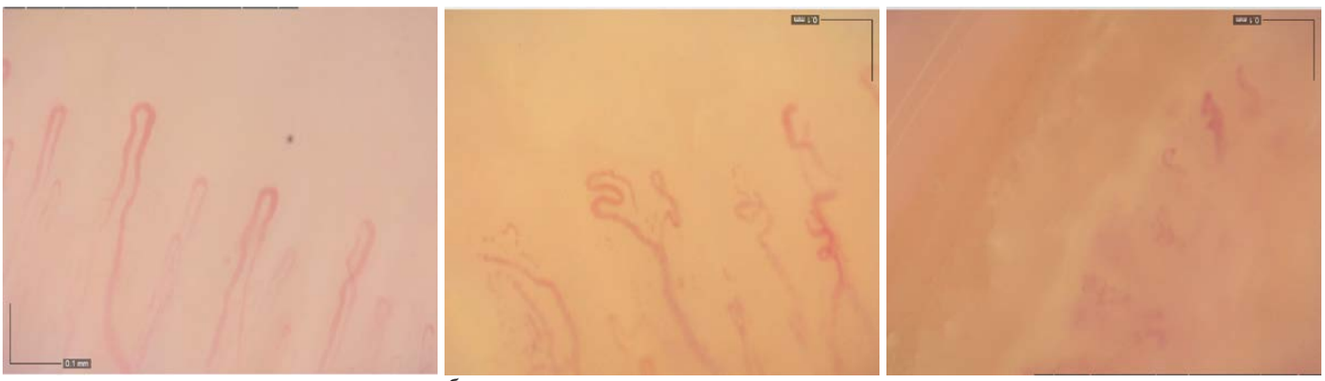
Исследование состояния микроциркуляции у пациентов отделения реанимации продолжалось в течение 3 месяцев, однако в представленную работу включена только небольшая часть пациентов с неблагоприятным исходом, у которых в процессе лечения развился бактериальный сепсис: всего 16 человек (14 мужчин и 2 женщины) с тяжелым течением COVID-19, поступивших в отделение реанимации в связи с прогрессированием признаков дыхательной недостаточности. Средний возраст пациентов составил 53.44±6,2 года, у большинства пациентов была документирована сопутствующая хроническая патология (табл. 1).

При поступлении пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оценивали следующие лабораторные показатели: фибриноген (г/л), D-димер (нг/мл), С-реактивный белок (мг/л), уровень прокальцитонина и др. У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, кроме того, всем больным выполняли компьютерную томографию легких.

Показанием для перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии являлась прогрессирующая острая дыхательная недостаточность (ОДН). В момент поступления пациентам была продолжена респираторная терапия в соответствии с тяжестью гипоксемии. Для достижения целевых показаний оксигенации (SpO_2=90–93 %), в зависимости от тяжести состояния и эффекта, проводили инсуфляцию кислорода через лицевую маску с потоком 10–15 л/мин, высокопоточную вентиляцию легких с потоком 30–60 л/мин, а также использовали неинвазивную вентиляцию легких через лицевую маску. В случае неэффективности неинвазиных методов респираторной поддержки выполняли интубацию трахеи и инициировали инвазивную вентиляцию легких. Пациентов, которым инициировали инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при поступлении в ОРИТ, в исследование не включали.

В исследование также не включали пациентов с проявлениями синдрома мультиорганной дисфункции (нарушение сознания, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность); никто из пациентов, включенных в исследование, не получал адреномиметической поддержки при поступлении в ОРИТ. Также критерием исключения было наличие признаков бактериальной инфекции в момент поступления в отделение реанимации (проводили оценку уровня прокальцитонина). Кроме того, в исследование не включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов и хронической почечной недостаточностью, требующей проведение диализа. Для констатации присоединения системной бактериальной инфекции регулярно оценивали уровень прокальцитонина (пороговое значение >2 нг/мл). Все пациенты получали терапию согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностики и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Исследование функционального состояния микроциркуляторного русла проводили в день поступления



а *б* *в*

Рис. 1. Нормальная микроскопическая картина капиллярного русла ногтевого ложа кисти (*а*); микроскопическая картина капиллярной сети ногтевого ложа кисти у пациента с COVID-19 без системной бактериальной инфекции. Преобладание извитых форм капилляров, наличие внутрисосудистой агрегации (*б*); микроскопическая картина капиллярного русла ногтевого ложа кисти у пациента с COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом: наличие участков капиллярного стаза и аваскулярных зон, движение крови в капиллярах отсутствует, выраженный отек интерстиция (*в*)

Fig. 1. A normal microscopic picture of the microvessels of the hand nail bed (a); microscopic picture of the capillary network of the hand nail bed in a patient with COVID-19 without systemic bacterial infection. The predominance of tortuous capillaries, the presence of intravascular aggregation (б); microscopic picture of the microvessels of the hand nail bed in a patient with COVID-19, complicated by bacterial sepsis: the presence of areas of capillary stasis and avascular zones, there is no movement of blood in the capillaries, pronounced edema of the interstitium (в)

в ОРИТ (I этап исследования), на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ, на фоне проведения неинвазивной респираторной поддержки и при отсутствии признаков бактериальной инфекции (II этап), на 3 сутки пребывания на инвазивной вентиляции легких (III этап) и на 7-е сутки ИВЛ (IV этап).

Всем пациентам выполняли витальную капилляроскопию ногтевого ложа пальцев кисти. Видеомикроскопическое исследование осуществляли при помощи электронного капилляроскопа ЦАВ С-01 (ЗАО «Анализ Веществ»), оснащенного программным обеспечением, позволяющим проводить измерения морфометрических и скоростных параметров капиллярного русла. Оценивали следующие показатели: линейную плотность капиллярной сети (на 1 мм длины краевой зоны в норме 8–10 капилляров), размер периваскулярной зоны (в норме до 100 мкм), процент капилляров визуализируемого поля, содержащих постоянно циркулирующие агрегаты (в норме за 10 с может наблюдаться 1–2 агрегата), среднюю линейную скорость в капилляре (в норме 500–1000 мкм/с). Оценку средней линейной скорости кровотока проводили в пяти капиллярах с наибольшей скоростью в рамках визуализируемого поля. Кроме того, оценивали следующие качественные показатели: преимущественная форма капиллярных петель, наличие аваскулярных зон и явлений стаза.

Одновременно с микроскопией всем пациентам выполняли окклюзионную пробу с применением метода лазерной допплеровской флоуметрии. Лазерную допплеровскую флоуметрию выполняли при помощи полиграфа Biopac Systems, Inc, MP-150 (USA) с накожным лазерным допплеровским датчиком TSD 140. Окклюзионную (манжеточную) пробу проводили с использованием манжеты тонометра, лазерный накожный датчик устанавливали на ладонной поверхности среднего пальца кисти. Исходно регистрировали базовый микрокровоток (измеряется в перфузионных единицах), затем в манжету нагнетали воздух до значения на 30–50 мм рт. ст. выше систолического артериального давления пациента. Далее регистрировали кровоток окклюзии в течение 1 мин, затем быстро сдували манжету и регистрировали постокклюзионный микрокровоток еще в течение 3 мин. Оценивали величину исходного микрокровотока, амплитуду максимального прироста кровотока и среднее значение постокклюзионного кровотока. Считается, что данная проба отражает эндотелийзависимую вазодилатацию в ответ на острую ишемию и является информативной для выявления эндотелиальной дисфункции, проявлениями которой является уменьшение резерва кровотока (максимального прироста) и отсутствие постишемической гиперемии.

Для оценки функционального состояния эндотелия также определяли концентрацию сывороточного проадреномедуллина (ПАДМ). Концентрацию сывороточного ПАДМ измеряли при помощи автоматизированного иммунохимического анализатора Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ MR-proADM KRYPTOR™ на основе технологии TRACE™. Референсные значения, заявленные производителем, – <0,75 нмоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Полученные в ходе исследования результаты были оценены согласно закону нормального распределения в соответствии с критерием Шапиро – Уилка. При нормальном распределении чисел в группе для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Вилкоксона. В зависимости от характера распределения данные представлены в виде (M±SD) или медианы и 10-го и 90-го процентилей. Статистически значимыми считались показатели при $p<0,05$. Также выполнялся парный корреляционный анализ показателей максимального постокклюзионного прироста кровотока и концентрации проадреномедуллина в плазме крови. Графическая взаимосвязь изображена при помощи поля корреляции.

Таблица 2

Динамика показателей капилляроскопии в отделении реанимации

Table 2

Dynamics of capillaroscopy parameters in the intensive care unit

Показатель	День поступления в ОРиТ	3–5-е сутки (без ИВЛ)	3-и сутки на ИВЛ	7-е сутки на ИВЛ
Толщина периваскулярной зоны, мкм	122,3±19,9	137,9±17,8*	188,12±26,3*	267,9±37,1
Линейная скорость капиллярного кровотока, мкм/с	282,1±26,7**	279,3±22,1	294,5±23,3	182,2±24,6**
Число капилляров в 1 мм периваскулярной зоны, шт.	9,52±0,43	9,67±0,71***	6,16±0,77***	5,12±0,58

* – p <0,05 (II–III этапы исследования); **– p <0,05 (I–IV этапы исследования); *** – p <0,05 (II–III этапы исследования).

Таблица 3

Динамика показателей окклюзионной пробы

Table 3

Dynamics of occlusive sample parameters

Показатель	1-е сутки в ОРИТ	3–5-е сутки (без ИВЛ)	ИВЛ 3-е сутки	ИВЛ 7-е сутки
$ПМ_{исх.}$ (BPU)	7,42±0,76*	7,39±2,21	5,82±2,18	3,08±1,13*
$ПМ_{окклюзии}$ (BPU)	1,13±0,53*	1,18±0,73	2,94±0,62	4,22±1,76*
$ПМ_{max\ прирост}$ (BPU)	34,35±2,97*	27,09±4,17	12,32±6,64*	5,82±2,07*
$ПМ_{постокл.}$ (BPU)	6,22±0,81*	6,09±2,43	4,32±2,73*	3,29±1,52*

* – p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При капилляроскопическом исследовании в большинстве случаев выявляли изменения конфигурации капиллярных петель. Качественный анализ микроскопической картины показал, что у 14 (87,5 %) пациентов из 16 больных с тяжелым течением COVID-19 преобладает извитая форма капиллярных петель (рис. 1).

Следующим выявленным микроскопическим признаком нарушения микроциркуляции является замедление скорости капиллярного кровотока. У пациентов, включенных в исследование, уже при поступлении в отделение реанимации на фоне стабильной гемодинамики выявлялось замедление скорости капиллярного кровотока менее 300 мкм/с, при этом показатель существенно не менялся в течение всего периода наблюдения. Присоединение бактериальной инфекции не приводило к значимому снижению линейной скорости капиллярного кровотока. Снижение скорости кровотока наблюдали на последнем этапе (182,2±24,6 мкм/с), когда состояние пациентов оценивали как критическое и, как правило, использовали большие дозы адреномиметиков для поддержания показателей макрогемодинамики.

Также отмечали «мозаичность» капилляроскопической картины, проявляющуюся тем, что лишь в небольшой части капилляров наблюдается однородный кровоток, при этом определяются капилляры с неоднородным замедленным кровотоком и циркулирующими микроагрегатами. Микроагрегаты определяли более чем в 75 % капилляров визуализируемого поля уже при поступлении в ОРИТ, на последнем этапе это явление носило тотальный характер. В капиллярах с циркулирующими агрегатами закономерно определяли более низкую скорость. В некоторых случаях одновременно определялись капилляры с явлениями маятникообразного движения, стаза и вялого однородного кровотока.

При присоединении бактериальной инфекции нарушения микроциркуляции быстро прогрессировали, развивался отек интерстиция (увеличение периваскулярной зоны) и дефицит перфузии ткани в виде снижения плотности капиллярной сети (табл. 2). Плотность капилляров (число капилляров на 1 мм длины периваскулярной зоны) до присоединения бактериальной инфекции находилась в пределах референсных значений (9,52±0,43 и 9,67±0,71 мкм на I и II этапах соответственно), после инициации ИВЛ в течение первых 3 суток этот показатель снижался и составлял 6,16±0,77. Также при присоединении бактериальной инфекции наблюдалось существенное увеличение размера периваскулярной зоны (вероятно, за счет изменения проницаемости) по сравнению с предыдущими этапами исследования.

У пациентов в критическом состоянии на IV этапе исследования определялась микроскопическая картина грубейших нарушений микроциркуляции в виде выраженного отека интерстиция, появления аваскулярных зон, участков экстравазации, количество которых увеличивалось по мере прогрессирования тяжести заболевания (рис. 1, *в*). В терминальном

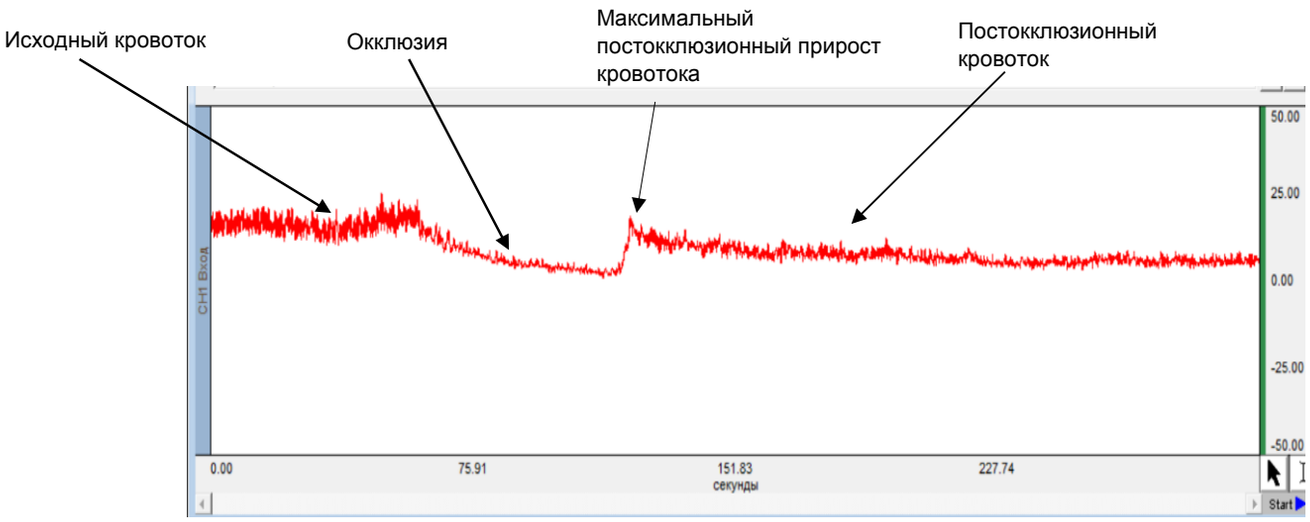


Рис. 2. Пример ареактивной пробы у больного с тяжелым течением COVID-19 с развившимся бактериальным сепсисом
Fig. 2. An example of an areactive test in a patient with severe COVID-19 with developed bacterial sepsis

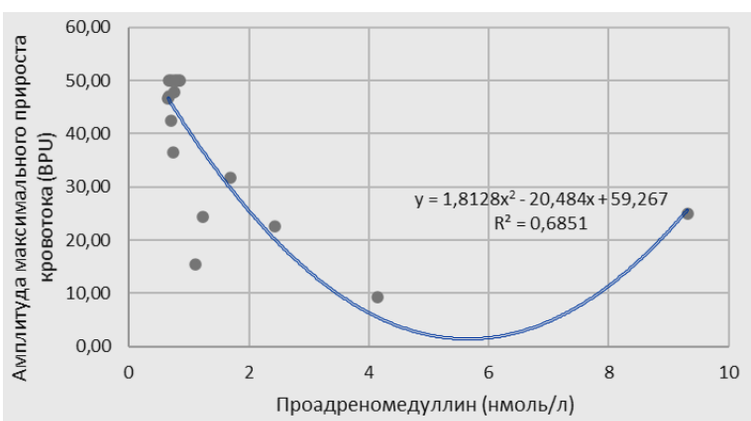


Рис. 3. Корреляция уровня проадреномедуллина и амплитуды максимального постишемического кровотока при выполнении окклюзионной пробы
Fig. 3. Correlation of proadrenomedullin level and the amplitude of maximum post-ishemic blood flow when performing an occlusive test

состоянии у пациентов определялась картина капиллярного стаза.

При анализе результатов окклюзионной пробы на всех этапах исследования выявлен общий признак – отсутствие постокклюзионной гиперемии, т. е. отсутствие прироста амплитуды среднего показателя микроциркуляции (BPU) постокклюзионного кровотока в ответ на прекращение острой ишемии (табл. 3), что, по-видимому, говорит о тенденции к вазоспазму. В норме среднее значение величины постокклюзионного кровотока должно превышать среднее значение исходного примерно на 25 %.

При присоединении бактериальной инфекции (уровень прокальцитонина >2 нг/мл) отмечали также резкое снижение величины максимального прироста (в норме не менее 300 %), функциональный ответ на окклюзию практически отсутствовал (рис. 2). Как правило, такие изменения наступали после 2–3-х суток пребывания на ИВЛ, вследствие чего можно сделать предположение, что развитие бактериального сепсиса у исследуемых больных имеет связь с проведением инвазивной вентиляции легких.

На различных этапах исследования в 18 случаях одномоментно с выполнением окклюзионной пробы выполнили забор крови для определения уровня проадреномедуллина в плазме. Анализ результатов показал наличие тенденции к отрицательной корреляции между значениями концентрации проадреномедуллина и амплитудой максимального постишемического прироста кровотока (рис. 3).

При этом наиболее высокие значения уровня проадреномедуллина (более 2 нмоль/л) выявлялись у пациентов с септическим шоком, у них также определялась ареактивная окклюзионная проба.

В данном исследовании предполагалось оценить изменения микроциркуляции у больных с тяжелым течение COVID-19 до и после присоединения бактериальной инфекции. Считается, что нарушение микроциркуляции вследствие острой эндотелиальной дисфункции (нарушения внутрисосудистого гемостаза, сосудистой проницаемости и регуляции тонуса), как при вирусном, так и при бактериальном поражения, является системными процессом, поэтому нарушения периферической микроциркуляции могут отражать изменения органного кровотока [20, 21].

Одним из главных методов диагностики нарушений микроциркуляции является видеомикроскопия. Для оценки состояния микроциркуляторного русла

у пациентов в критическом состоянии, в том числе с COVID-19, чаще используют сублингвальную микроскопию. С помощью этого метода оценивают показатели микрососудистой плотности (артериолы, венулы, капилляры), индекс микрососудистого кровотока (MFI), скорость движения эритроцитов, долю перфузируемых микрососудов, плотность перфузируемых сосудов и др. В представленном исследовании использовали схожую технологию (микроскопия ногтевого ложа), этот метод имеет определенные отличия в интерпретации показателей микрокровотока. Так, например, традиционный подход для расчета индекса микрососудистого кровотока и индекса неоднородности кровотока при применении сублингвального доступа некорректно использовать при проведении микроскопии ногтевого ложа. По этой причине в работе оценивали линейную скорость кровотока по всей длине капиллярного русла (метод позволяет), а среднее значение высчитывали по результатам измерения скорости в пяти капиллярах (с наибольшей скоростью) визуализируемого поля. Следует отметить, что, по данным исследований с использованием сублигвальной микроскопии, линейная скорость кровотока коррелирует со значениями индекса микрососудистого кровотока [22]. В представленной работе диагностику функционального состояния микроциркуляции выполняли методом витальной микроскопии ногтевого ложа пальцев кисти. Данный метод представляется удобным по нескольким причинам. Во-первых, он комфортен для пациентов. Практически все пациенты до момента перевода на ИВЛ находились в ясном сознании: одни из них получали респираторную поддержку в виде инсуффляции кислорода через лицевую маску, другие – неинвазивную вентиляцию легких или высокопоточную оксигенотерапию. В этом случае выполнение сублингвальной микроскопии сопряжено с физическим и психологическим дискомфортом. Во-вторых, витальная капилляроскопия позволяет оценивать изолированно дистальный отдел микроциркуляторного русла (капилляры), ответственный за весь тканевой метаболизм. При этом ориентация дистальных капилляров околоногтевой области является строго горизонтальной, что позволяет более точно оценить линейную скорость капиллярного кровотока.

Известно, что у больных с определенной хронической патологией (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т. д.) конфигурация капилляров кожи может претерпевать существенные структурные изменения в виде перекрута, извития, неравномерного утолщения, образования кустистых форм [23]. В представленном исследовании в большинстве случаев наблюдали преобладание извитых форм капилляров. Полученные данные подтверждают результаты исследований других авторов [23]. Выявленные структурные изменения формы капилляров могут рассматриваться как проявление хронической эндотелиальной дисфункции, что гипотетически могло повышать вероятность тяжелого течения вирусной инфекции и риск неблагоприятного исхода. Наиболее очевидными микроскопическими признаками микроциркуляторной дисфункции, выявляемыми при поступлении в отделение реанимации (до развития бактериальной инфекции), оказались снижение скорости кровотока и наличие микроагрегатов более чем в 75 % капилляров визуализируемого поля. Кроме того, снижение линейной скорости кровотока оказалось более выраженным у пациентов, которым потребовалось проведение ИВЛ, а также у больных с неблагоприятным исходом при тяжелом течении COVID-19, причем у пациентов с неблагоприятным исходом отмечали снижение этого показателя уже при поступлении в отделение интенсивной терапии на фоне отсутствия выраженных признаков мультиорганной дисфункции [24].

Дополнительно оценивали наличие микроагрегатов в просвете капилляров, поскольку представляется, что этот показатель тесно связан со скоростью микрокровотока. Наличие микроагрегатов в просвете большинства капилляров при отсутствии макрогемодинамических нарушений, возможно, является особенностью развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Сладжирование обнаруживали почти у 80 % госпитализированных пациентов с COVID-19, кроме того, патологическую внутрисосудистую агрегацию эритроцитов наблюдали и у рековалесцентов [25].

Следует отметить, что результаты пока еще немногочисленных исследований микроциркуляции у пациентов с COVID-19 достаточно противоречивы. В основном представлены результаты исследований с использованием сублингвальной микроскопии. В одной из работ [26] авторы акцентируют внимание на снижении у больных с COVID-19 плотности сосудов мелкого калибра (капилляров) и толщины гликокаликса, причем более выраженные изменения были выявлены у пациентов, которым проводили ИВЛ. Другие авторы [27] отмечают нормальные значения общей микрососудистой плотности на фоне снижения количества перфузируемых микрососудов и снижения скорости кровотока. E. Damiani et al. [28] также отмечали снижение плотности перфизируемых сосудов у больных с тяжелым течением COVID-19, однако среднее значение этого показателя оставалось в пределах нормальных значений.

Совершенно иные результаты получили авторы [18], которые сравнивали показатели микроциркуляции в группах пациентов с COVID-19 в стабильно тяжелом и критическом состоянии. У пациентов в критическом состоянии были выявлены более высокая скорость микрокровотока и более высокая плотность микрососудов. Авторы подчеркивают, что такая микроскопическая картина существенно отличается от той, которая обычно наблюдается при тяжелом бактериальном сепсисе (снижение скорости кровотока (MFI), уменьшение плотности перфузируемых микрососудов). Кроме того, авторы обращают внимание на высокий риск развития выраженной мультиорганной дисфункции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом, в сравнении с пациентами без бактериальной инфекции.

Исследований микроциркуляции при бактериальном сепсисе выполнено достаточно много. Как правило,

у пациентов с сепсисом наблюдается снижение плотности перфузируемых капилляров и линейной скорости микрокровотока, а также повышенная неоднородность кровотока по сравнению со здоровыми людьми. Так, например, используя метод спектральной визуализации с ортогональной поляризацией, D. De Backer et al. [29] оценили сублингвальную микроциркуляцию у 50 пациентов с тяжелым сепсисом, а также у здоровых добровольцев и у неинфицированных пациентов в отделении интенсивной терапии. Исследователи наблюдали значительное снижение плотности сосудов и, что более важно, уменьшение доли перфузируемых мелких сосудов (<20 мкм), в основном капилляров: 90 % в группе контроля и 48 % у септических пациентов. Это уменьшение доли хорошо перфузируемых мелких сосудов произошло из-за комбинированного увеличения неперфузированных капилляров и капилляров с периодической перфузией. Кроме того, неоднородность между областями, удаленными на несколько микрон, также была увеличена. Эти результаты были подтверждены другими исследователями. Микроскопические изменения могут наблюдаться в раннем периоде сепсиса, а также в течение несколько часов после поступления в стационар [9, 30].

Признаки нарушения микроциркуляции были более выраженными у умерших пациентов по сравнению с выжившими [3, 29, 30].

Кроме того, выявляемые нарушения микроциркуляции быстро разрешались в ответ на терапию (у выживших), но сохранялись у пациентов, умерших от острой недостаточности кровообращения или полиорганной недостаточности [3].

Изменения в микроваскулярной перфузии в течение 1-го дня интенсивной терапии оказались более тесно связаны с исходом, чем изменения сердечного выброса, артериального давления или SvO_2 [3]. S. Trzeciak et al. [9] показали, что раннее улучшение перфузии микрососудов в ответ на целенаправленную терапию было связано с улучшением функции органов.

Заключение

Таким образом, на основании данных литературы можно сделать вывод, что изменения микроциркуляции при бактериальном сепсисе изучены более детально, и складывается впечатление, что эти нарушения более выражены по сравнению с теми, которые наблюдали у пациентов с COVID-19. В проспективном исследовании, в котором проводили сравнение показателей у больных с тяжелым течением COVID-19 без сепсиса и у пациентов с септическим шоком (без COVID-19), микроциркуляторный индекс оказался ниже во 2-й группе, что можно трактовать как более выраженные проявления эндотелиальной дисфункции у больных с бактериальным повреждением [19]. При таком формировании групп пациентов сравнивать нарушения микроциркуляции вследствие бактериального и вирусного повреждения достаточно сложно, поскольку эти нарушения имеют многофакторное происхождение и значительно усугубляются после инициации инвазивной ИВЛ, т. е. при наиболее тяжелом варианте течения коронавирусной инфекции. Целью работы было не столько сравнить проявления эндотелиальной дисфункции при вирусной и бактериальной инфекции, сколько оценить изменения микроциркуляции при развитии сепсиса у пациентов с COVID-19.

Помимо микроскопических изменений, важнейшим проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение регуляции микрокровотока. Современные методы функциональной диагностики позволяют выявлять и проводить оценку нарушений вазомоторной функции эндотелия сосудистой стенки. Для оценки сохранности регуляции сосудистого тонуса в работе использовали метод лазерной допплеровской флоуметрии и проводили окклюзионную пробу. Считается, что этот метод может быть достаточно информативным для оценки поток-индуцированной и постишемической гиперемии и, соответственно, для выявления признаков дисфункции эндотелия [31].

Нарушение регуляции микрокровотока диагностировали уже при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии, что проявлялось уменьшением постокклюзионного прироста микрокровотока (отсутствие постишемической гиперемии), в некоторых случаях наблюдали вазоспастическую реакцию в ответ на острую ишемию. Присоединение бактериальной инфекции сопровождалось резким уменьшением показателя максимального прироста кровотока после окклюзии или его полным отсутствием (ареактивная проба).

Степень нарушений регуляции микрокровотока может иметь важное прогностическое значение. Так, например, использование теста окклюзии сосудов в сочетании с измерениями с помощью метода спектроскопии в ближней инфракрасной области (NIRS) в нескольких исследований показало, что выраженные нарушения микрососудистой регуляции связаны с высоким риском развития мультиорганной дисфункции и неблагоприятным исходом заболевания [32–35].

Таким образом, наиболее характерными признаками микроциркуляторной дисфункции при тяжелом течении COVID-19 являются снижение линейной скорости капиллярного кровотока (<400 мкм/с), увеличение размера периваскулярной зоны более (>100 мкм), циркуляция микроагрегатов, отсутствие постокклюзионной гиперемии при проведении функциональной пробы. Выявленные нарушения микроциркуляции, вероятно, носят системный характер и укладываются в понятие «эндотелиальной дисфункции» (нарушение регуляции тонуса с преобладанием вазоконстрикции, увеличение сосудистой проницаемости, активация внутрисосудистой агрегации) и являются аналогичными нарушениям при сепсисе. Присоединение бактериальной инфекции у больных с COVID-19 приводило к значительному усугублению нарушений микроциркуляции: еще бóльшему увеличению периваскулярной зоны, прогрессии внутрисосудистой агрегации с исходом в стаз с уменьшением плотности капиллярной сети, а также резкому нарушению вазомоторной функции эндотелия.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. /The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis // J Clin Invest. 1994;(94):2077–2083.

2. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // Crit Care. 2020;24(1):353. Doi: 10.1186/s13054-020-03062-7; PMID: 32546188; PMCID: PMC7296907.

3. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock // Crit Care Med. 2004;(32):1825–1831.

4. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis // Crit Care. 2005;9(Suppl 4):S9–12.

5. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care 9 Suppl 4: S13–S19, 2005. 60.

6. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide // Crit Care. 2003;(7):359–373.

7. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation // Crit Care. 2015;(19 (Suppl. 3)):S8.

8. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock // Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(8 Pt 1):1526–15230.

9. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE,Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. Ann Emerg Med. 2007;(49):88–98.

10. Bateman RM, Walley KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis // Crit Care. 2005;(9(Suppl 4)):S27-S32.

11. Harrois A, Dupic L, Duranteau J: Targeting the microcirculation in resuscitation of acutely unwell patients // Curr Opin Crit Care. 2011;(17):303–307.

12. Nencioni A, Trzeciak S, Shapiro NI: The microcirculation as a diagnostic and therapeutic target in sepsis // Intern Emerg Med. 2009,(4):413–418.

13. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) Investigators: Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials // Acad Emerg Med. 2008;(15):399–413.

14. Brell B, Temmesfeld-Wollbrück B, Altzschner I, et al. Adrenomedullin reduces Staphylococcus aureus alpha-toxin-induced rat ileum microcirculatory damage // Crit Care Med. 2005;(33):819–826.

15. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides // Peptides. 2001;(22):1693–1711.

16. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions // Microsc Res Tech. 2002;(57):3–13.

17. Piccioni A., Saviano A., Cicchinelli S., Valletta F., et al. Proadrenomedullin in Sepsis and Septic Shock: A Role in the Emergency Department // Francesco Franceschi Medicina (Kaunas). 2021;57(9):920. Doi: 10.3390/medicina57090920.

18. Abou-Arab O., Beyls C., Khalipha A. Microvascular flow alterations in critically ill Covid-19 patients: A prospective study // PLoS One. 2021;16(2):e0246636. Doi: 10.1371/journal.pone.0246636; PMID: 33556081; PMCID: PMC7870020.

19. Hutchings S.D., Watchorn J., Trovato F. et al. Microcirculatory, Endothelial, and Inflammatory Responses in Critically Ill Patients With Covid-19 Are Distinct From Those Seen in Septic Shock: A Case Control Study // Shock. 2021; 55(6):752–758. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001672. PMID: 33021572.

20. Dubin A, Kanoore Edul VS, Caminos Eguillor JF, Ferrara G. Monitoring Microcirculation: Utility and Barriers – A Point-of-View Review // Vasc Health Risk Manag. 2020;(16):577–589. Doi: 10.2147/VHRM.S242635; PMID: 33408477; PMCID: PMC7780856.

21. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Bouskela E. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016;311(1):H24–35. Doi: 10.1152/ajpheart.00034.2016; PMID: 27106039.

22. Pozo MO, Kanoore Edul VS, Ince C, Dubin A. Comparison of different methods for the calculation of the microvascular flow index // Crit Care Res Pract. 2012;(2012):102483. Doi: 10.1155/2012/102483; PMID: 22593824; PMCID: PMC3347715.

23. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская, А. А. Шендрыгина // Кардиология и сердечно-сосудистая хир. 2012. – Т. 5, № 2. С. 49–56. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaia Iu.A.,Shchendrygina A.A. Structural And Functional Changes In Capillary Microcirculation In Patients With Cardiovascular Diseases (Arterial Hypertension, Coronary Heart Disease, Chronic Heart Failure) Observed During Computer Videocapillaroscopy // Cardiology and cardiovascular surgery. 2012;5(2):49–56. (In Russ.)].

24. Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С. и др. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7–19. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Polushin YuS, Shlyk IV, Petrishchev NN, Vartanova IV. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 // Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2021;18(4):7–19. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.

25. Natalello G, De Luca G, Gigante L, Campochiaro C, De Lorenzis E, Verardi L, Paglionico A, Petricca L, Martone AM, Calvisi S, Ripa M, Cavalli G, Della-Torre E, Tresoldi M, Landi F, Bosello SL, Gremese E, Dagna L. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement // Microvasc Res. 2021;(133):104071. Doi: 10.1016/j.mvr.2020.104071; PMID: 32949574; PMCID: PMC7494493.

26. Rovas A., Osiaevi I, Buscher K et al. Microvascular dysfunction in Covid-19: the MYSTIC study // Angiogenesis. 2021;24(1):145–157. Doi: 10.1007/s10456-020-09753-7; PMID: 33058027; PMCID: PMC7556767.

27. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe Covid-19 pneumonia // J Crit Care. 2021;(61):73–75. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002. PMID: 33096349; PMCID: PMC7568145.

28. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E et al. Microvascular alterations in patients with SARS-COV-2 severe pneumonia // Ann. Intensive Care. 2020;(10):60. Doi: 10.1186/s13613-020-00680-w.

29. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis // Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166(1):98–104. Doi: 10.1164/rccm.200109-016oc; PMID: 12091178.

30. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis // Shock. 2010;(33):387–391.

31. Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, et al. S. Noninvasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction // Curr Pharm Des. 2008;14(35):3715–3722. Doi: 10.2174/138161208786898761; PMID: 19128224.

32. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, Pinto G. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phasemodulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock // Intensive Care Med. 2005;(31):1661–1668.

33. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M (2006) Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients // Intensive Care Med. 2006;(32):87–92.

34. Draisma A, Bemelmans R, van der Hoeven JG, Spronk P, Pickkers P. Microcirculation and vascular reactivity during endotoxemia and endotoxin tolerance in humans // Shock. 2009;(31):581–585.

35. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis // Intensive Care Med. 2008;(34):2210–2217.

Информация об авторах

Ладожская-Гапеенко Екатерина Евгеньевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, младший научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ulfkote@mail.ru.

Храпов Кирилл Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: khrapov.kirill@mail.ru.

Полушин Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: polushin1@gmail.com.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, руководитель центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Шлык Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, зам. руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, зам. главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irina_shlyk@mail.ru.

Authors information

Ladozhskaya-Gapeenko Ekaterina E. – anesthesiologist of Anesthesiology and Intensive Care Unit № 2, Junior Researcher of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ulfkote@mail.ru.

Khrapov Kirill N. – Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Chief Researcher of Anesthesiology Department of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: khrapov.kirill@mail.ru.

Polushin Yury S. – Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: polushin1@gmail.com.

Petrishchev Nikolay N. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine of Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Shlyk Irina V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head Physician of University Clinic in Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irina_shlyk@mail.ru.