



Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа

Е. Е. ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО, К. Н. ХРАПОВ, Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, И. В. ВАРТАНОВА, А. М. ФИОНИК, Д. М. ДАНИЛОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Нарушения микроциркуляции вследствие тромбоза – важнейший фактор, определяющий патогенез повреждения органов при тяжелой форме COVID-19, в том числе при отсутствии явной макрогемодинамической нестабильности. Однако работ, демонстрирующих результаты прижизненной визуализации изменений в системе микроциркуляции при этом заболевании, в литературе очень мало.

Цель: оценить состояние микроциркуляции у пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, с помощью микроскопии ногтевого ложа.

Материалы и методы. Обследовано 11 пациентов с COVID-19, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с прогрессированием острой дыхательной недостаточности. Витальную микроскопию микроциркуляторного русла ногтевого ложа пальцев кисти им проводили при поступлении и в динамике. При оценке микроциркуляции учитывали наличие агрегатов в просвете капилляров и аваскулярных зон, линейную скорость кровотока. Результаты обобщали с учетом исхода (выздоровели 6 человек, умерли 5).

Результаты. Объективно подтверждены нарушения микроциркуляции у всех пациентов. В 100% случаев выявлены микроагрегаты в просветах капилляров. Значения средней линейной скорости капиллярного кровотока оказались крайне вариабельными. При этом значения максимальных линейных скоростей капиллярного кровотока у впоследствии умерших пациентов оказались значительно ниже, чем у выживших (190 мкм/с (135,5; 237) и 387 мкм/с (329,3; 407,5), $p = 0,018$). Выявлена неравномерность кровотока в визуализируемом поле: при значении максимальной линейной скорости в одних капиллярах менее 180 мкм/с, в других уже отмечались нарушения в виде «маятникообразного» движения. Дальнейшее замедление скорости кровотока приводило к развитию стаза, формированию аваскулярных зон.

Вывод. Нарушение микроциркуляции (уменьшение скорости кровотока в капиллярах, наличие микроагрегатов и уменьшение количества перфузируемых капилляров в виде формирования аваскулярных зон) имеет место у всех пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, капилляроскопия, острый респираторный дистресс-синдром

Для цитирования: Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Вартанова И. В., Фионик А. М., Данилова Д. М. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27-36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36

Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy

Е. Е. LADOZHSKAYA-GAPEENKO, K. N. KHRAPOV, YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK, I. V. VARTANOVA, A. M. FIONIC, D. M. DANILOVA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Microcirculation disorders caused by thrombosis are the most important factor determining the pathogenesis of organ damage in severe COVID-19 including the absence of obvious macrohemodynamic instability. However, there are very few publications demonstrating the results of intravital visualization of changes in the microcirculation system in this disease.

The objective: to assess the state of microcirculation in patients with viral pneumonia associated with COVID-19 using nail bed microscopy.

Subjects and methods. Eleven patients with COVID-19 were examined; they were admitted to the intensive care unit due to progressing acute respiratory failure. Vital microscopy of the microcirculatory bloodstream in the fingers' nail bed was performed by admission and over time. When assessing microcirculation, the presence of aggregates in the lumen of capillaries and avascular zones, and the linear velocity of blood flow were taken into account. The results were summarized taking with the outcome consideration (6 people recovered, 5 died).

Results. Microcirculation disorders were objectively confirmed in all patients. In 100% of cases, microaggregates were detected in the capillary lumen. The values of the mean linear velocity of capillary blood flow turned out to be extremely variable. However, the values of the maximum linear velocities of capillary blood flow in the patients who subsequently died were significantly lower versus survivors (190 $\mu\text{m}/\text{sec}$ (135.5; 237) and 387 $\mu\text{m}/\text{sec}$ (329.3; 407.5), $p = 0.018$). The irregularity of blood flow in the visualized field was revealed: when the value of the maximum linear velocity in some capillaries was less than 180 $\mu\text{m}/\text{sec}$, in others, disturbances in the form of pendulum-like movement were already noted. Further slowing down of the blood flow velocity led to the development of stasis and the formation of avascular zones.

Conclusion. Impaired microcirculation (decreased blood flow rate in the capillaries, the presence of microaggregates and a lower number of perfused capillaries in the form of avascular zones) develops in all patients with severe COVID-19.

Key words: COVID-19, microcirculation, capillaroscopy, ARDS

For citations: Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Vartanova I.V., Fionik A.M., Danilova D.M. Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 27-36. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36

Для корреспонденции:

Храпов Кирилл Николаевич
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

Correspondence:

Kirill N. Khrapov
Email: khrapov.kirill@mail.ru

Распространение новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) повлекло гибель значительного числа людей во всем мире. Острый респираторный

дистресс-синдром (ОРДС), который развивается приблизительно у 10% заболевших COVID-19, является основной причиной наиболее тяжелых ос-

ложнений и смертности среди таких больных [24]. Многочисленные данные, накопленные за период пандемии, свидетельствуют о том, что нарушение легочной микроциркуляции может играть ключевую роль в патогенезе тяжелой пневмонии при этом заболевании. Известно, что вирус SARS-CoV-2 внедряется в клетку через АПФ₂ и угнетает активность этого фермента, вызывая таким образом дисбаланс в работе ренин-ангиотензиновой системы в сторону вазоконстрикции, провоспалительного эффекта и других проявлений, связанных с основным действием ангиотензина II [28]. Воспаление, повреждение эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов приводят к снижению адекватной регуляции сосудистого тонуса. Ряд авторов связывают развитие гипоксемии в начальный период развития COVID-19-ассоциированного ОРДС (L-тип) прежде всего с нарушением регуляции перфузии легких, в частности, с вазоплегией и потерей способности к гипоксической вазоконстрикции [16]. В качестве других основных факторов, связанных с повреждением эндотелия, помимо прямого воздействия вируса и дисбаланса АПФ/АПФ₂, рассматривают активацию нейтрофилов и избыточное повышение концентрации цитокинов (проявление системного воспаления) [2, 4]. Системное воспаление при COVID-19, которое описывают как цитокиновый шторм, приводит к многочисленным процессам, как прямо, так и опосредованно влияющим на эндотелий [1, 20]. В ответ на инфекцию SARS-CoV-2 и развитие системного воспаления, повреждающего эндотелий, система гемостаза увеличивает свой протромботический потенциал. При тяжелой форме заболевания развивается микрососудистый тромбоз легких, проявляющийся повышением уровня D-димера, что ассоциировано с плохим прогнозом у пациентов [27]. Образование микротромбов в легочных сосудах также способствует нарушению вентиляционно-перфузионных отношений и приводит к ухудшению газообмена [10, 12]. Несмотря на то что при тяжелом течении COVID-19 в основном поражаются легкие и развивается острая дыхательная недостаточность, другие органы и системы, такие как нервная, сердечно-сосудистая, выделительная (почки), желудочно-кишечный тракт и др., также вовлекаются в патологический процесс [13]. При микроскопии гистологических препаратов внутренних органов, полученных при аутопсии (почки, печень, кишка, легкие), выявляются множественные микроагрегаты, окклюзирующие микрососуды [7]. В этой связи многие специалисты констатируют настоятельную необходимость оценки микроциркуляции у больных с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, и призывают исследователей к изучению особенностей микроциркуляторных нарушений как ведущего патофизиологического фактора этого нового заболевания [11, 21].

Прикроватная оценка микроциркуляции вообще, а в легких особенно, остается нерешенной пробле-

мой в связи с отсутствием доступных приборов с хорошей диагностической точностью. При этом есть основание предполагать, что изменения периферической микроциркуляции косвенно отражают системные изменения микроциркуляции на органном уровне. Одним из доступных методов исследования микроциркуляции у пациентов в критическом состоянии на сегодняшний день является переносная витальная микроскопия ногтевого ложа. Этот метод является простым, неинвазивным, безопасным и в то же время информативным, позволяющим проводить исследование микрососудов прижизненно и в режиме реального времени [3, 17]. Прямое наблюдение за микрососудистым ложем может способствовать углублению понимания патогенеза COVID-19.

Цель исследования: оценка нарушения микроциркуляции у пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, с помощью микроскопии ногтевого ложа.

Материалы и методы

В проспективное исследование включено 11 пациентов (5 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 53 до 78 лет, поступивших в Центр по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Основание для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – клиника острой дыхательной недостаточности на фоне двусторонней пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В исследование не включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью, синдромом Рейно.

Демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У больных на момент поступления в ОРИТ значение насыщения гемоглобина кислородом, определенное методом пульсоксиметрии, при дыхании атмосферным воздухом не превышало 86%. Семи пациентам немедленно начала высокопоточная вентиляция легких с фракцией кислорода не менее 50%. Трём пациентам сразу подключили неинвазивную вентиляцию легких с фракцией кислорода более 70%. Один пациент был доставлен в отделение с выраженной гипоксемией, не корригируемой неинвазивными методами респираторной терапии, что потребовало немедленного начала инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Никто из пациентов не нуждался в проведении инотропной или вазопрессорной поддержки. Уровни D-димера и фибриногена у всех пациентов были повышены.

Всем исследуемым пациентам выполняли витальную микроскопию микроциркуляторного русла ногтевого ложа пальцев кисти при поступлении и в динамике (через каждые 2–3 сут, всего выполнено 40 исследований). Для регистрации изображения микрососудов использовали капилляроскоп ЦАВ С-01 (ЗАО центр «Анализ веществ»), оснащенный программным обеспечением, позволяющим записы-

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients

№	Пол	Возраст, лет	Масса тела, кг	КТ	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %	СРБ, мг/л	Д-димер, нг/мл	Фибриноген, г/л	Исход
1	жен	65	90	4	7,42	9,4	236,31	1 013	4,4	выписан
2	муж	61	134	2	6,57	11,9	48,3	3 554	4,0	выписан
3	жен	84	80	3	11,6†	21,6	186,16	1 498	4,3	выписан
4	жен	73	70	3	10,71†	10,71	183,02	1 349	6	выписан
5	жен	79	68	3	9,06†	8,7	189,54	204,5	4,8	выписан
6	жен	79	87	3	3,73	20,1	121,46	597	3,9	выписан
7	муж	67	95	4	9,67	7	234,27	1 647	5,0	умер
8	муж	57	115	4	7,71	12,2	179,17	5 372	4,6	умер
9	муж	64	75	4	4,99	24,4	156,77	157	4,8	умер
10	жен	69	85	3	9,35	15	108,62	13 107	4,7	умер
11	муж	61	113	3	7,77	6,4	178,39	170	3,2	умер

вать видеомикроскопию и осуществлять измерения различных отделов капилляра, периваскулярной зоны и линейной скорости капиллярного кровотока. Для исследования использовали 400-кратное увеличение.

При анализе состояния микроциркуляции оценивали наличие агрегатов в просвете капилляров. В норме в капилляре может наблюдаться 2–3 агрегата за 10 с. При большем числе необходимо оценить количество капилляров, их содержащих. Это осуществляли, подсчитывая количество капилляров с агрегатами, выражая в процентах от общего числа капилляров визуализируемого поля (а – микроагрегаты определяются в единичных сосудах, б – примерно в 50% сосудов, в – во всех 100% сосудов).

Среднюю линейную скорость капиллярного кровотока рассчитывали полуавтоматически в режиме «стоп-кадр» с использованием фиксированной метки. Для анализа выбирали центральные капилляры краевой зоны. Также фиксировали наличие аваскулярных зон с отсутствием двух капилляров и более (расстояние между соседними капиллярами краевой зоны – более 500 мкм, в проксимальной зоне – более 300 мкм). Наличие аваскулярных зон расценивали как проявление крайней степени нарушений микроциркуляции, связанных с тромбозом сосудов микроциркуляторного русла и сопряженных с тканевой гипоксией.

Параллельно в динамике оценивали следующие лабораторные показатели: фибриноген (г/л), Д-димер (нг/мл), С-реактивный белок, количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. В случае летального исхода выполняли гистологическое исследование аутопсийного материала микропрепаратов легочной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием тестов Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данные приведены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm sd$), при

ненормальном распределении данные представлены в виде медианы и 25–75% границы интерквартильного отрезка.

Результаты

Результаты обобщали в целом по группе, а также с учетом исхода (6 человек из 11 обследованных переведены из ОРИТ в инфекционные отделения и впоследствии выписаны на амбулаторное лечение, 5 человек умерли).

Капилляроскопия. Результаты витальной капилляроскопии представлены в табл. 2 и 3. У всех 11 пациентов уже в первый день нахождения в ОРИТ выявлялись микроагрегаты в просветах сосудов. Однако степень микроагрегации у выживших, а также впоследствии умерших была неодинаковой. У 2 пациентов с благоприятным исходом изначально микроагрегаты определялись в единичных сосудах визуализируемого поля, у 3 – примерно в 50% капилляров, в одном случае – в 100%. У пациентов, у которых исход в конечном счете оказался неблагоприятным, на момент поступления в ОРИТ уже наблюдалась тотальная микроагрегация (рис. 1). Эти нарушения у них в динамике постепенно прогрессировали, что проявлялось формированием явлений стаза и полного отключения части капилляров из кровотока. У пациентов с благоприятным исходом доля сосудов, содержащих микроагрегаты, оставалась примерно одинаковой на всем протяжении наблюдения.

При определении средней линейной скорости капиллярного кровотока возникали трудности, так как наблюдалась «мозаичность капилляроскопической картины»: одновременно определялись капилляры с нормальным кровотоком, с явлениями стаза, маятникообразного движения, с резким замедлением кровотока менее 100 мкм/с. В соседних капиллярах скорость кровотока в некоторых случаях различалась в разы. Было принято решение учитывать максимальную линейную скорость одного или нескольких капилляров краевой зоны

Таблица 2. Результаты витальной микроскопии ногтевого ложа у пациентов с благоприятным исходом

Table 2. Results of vital nail bed microscopy in patients with a favorable outcome

№ пациента	Микроагрегаты	Максимальная линейная скорость в капиллярах, мкм/с	Аваскулярные зоны
1	+++*	213	нет
2	++*	368	нет
3	+*	395	нет
4	++*	405	нет
5	+*	415	нет
6	++*	379	нет
Медиана	-	387 (329,3; 407,5)	-

Примечание: здесь и в табл. 3

*+ микроагрегаты определяются в единичных сосудах визуализируемого поля, **+ микроагрегаты определяются примерно в 50% сосудов визуализируемого поля, ***+ микроагрегаты определяются во всех сосудах визуализируемого поля

Таблица 3. Результаты витальной микроскопии ногтевого ложа у пациентов с неблагоприятным исходом

Table 3. Results of vital nail bed microscopy in patients with an unfavorable outcome

№ пациента	Микроагрегаты	Максимальная линейная скорость в капиллярах, мкм/с	Аваскулярные зоны
1	+++*	216	1
2	+++*	258	нет
3	+++*	171	2
4	+++*	100	7
5	+++*	190	нет
Медиана	-	190 (135,5; 237)	-

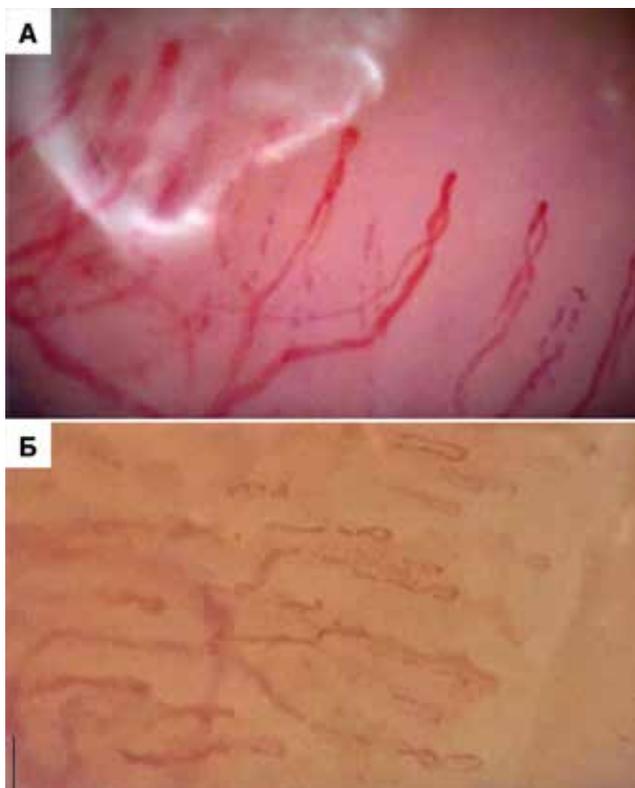


Рис. 1. Примеры, демонстрирующие наличие микроагрегатов в визуализируемых капиллярах: А – 50%, Б – 100%

Fig. 1. Examples demonstrating the presence of microaggregates in visualized capillaries: А – 50%, Б – 100%

центрального поля визуализируемого пространства. Следует отметить, что при поступлении в ОРИТ значения максимальных линейных скоростей капиллярного кровотока у пациентов с последующим летальным исходом были значительно ниже, чем у выживших (190 мкм/с (135,5; 237) и 387 мкм/с (329,3; 407,5), $p = 0,018$), и не превышали 258 мкм/с (табл. 2 и 3). У пациентов с благоприятным исходом прослеживалась четкая тенденция к увеличению скорости капиллярного кровотока (рис. 2), однако максимальные значения не превышали 430 мкм/с при норме средней скорости капиллярного кровотока 500–1 000 мкм/с. У пациентов с неблагоприятным исходом, напротив, отмечалось прогрессивное снижение скоростных показателей микрокровотока в капиллярах (рис. 3).

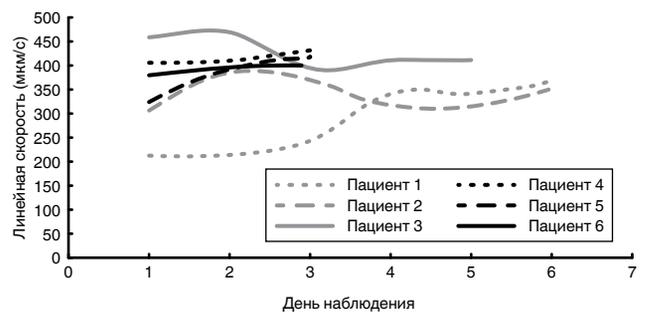


Рис. 2. Динамика максимальной линейной скорости в капиллярах у пациентов с благоприятным исходом

Fig. 2. Changes in maximum linear velocity in capillaries in patients with a favorable outcome

В том случае, если показатель скорости становился ниже 200 мкм/с, происходило дальнейшее,

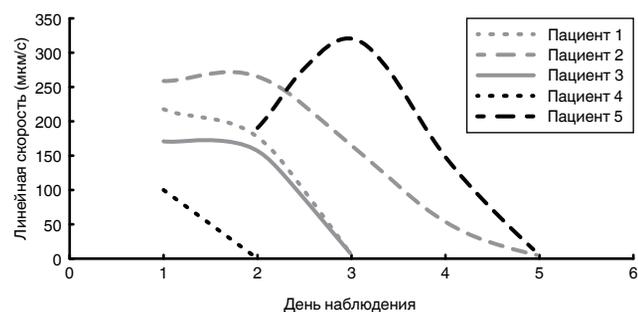


Рис. 3. Динамика максимальной линейной скорости в капиллярах (мкм/с) у пациентов с окончательным неблагоприятным исходом

Fig. 3. Changes in maximum linear velocity in capillaries in patients with an unfavorable outcome

причем резкое, ухудшение картины периферической микроциркуляции, сопряженное с утяжелением состояния пациента. При снижении максимальной линейной скорости до 180 мкм/с и ниже в определенной части капилляров тут же начинали фиксироваться нарушения кровотока в виде «мятничкообразного» движения. Дальнейшее замедление скорости кровотока приводило к развитию стаза, формированию аваскулярных зон, участков экстравазации, количество которых увеличивалось по мере прогрессирования тяжести заболевания. В терминальном состоянии у пациентов определялась картина остановки капиллярного кровотока, клинически проявляющаяся явлениями «мраморного цианоза» (рис. 4), пастозностью мягких тканей, нестабильностью гемодинамики, явлениями острой гипоксемии и гиперкапнии, не корригируемыми жесткими параметрами ИВЛ.

Лабораторные данные. Анализ лабораторных данных позволил констатировать изменения лабораторных показателей, которые уже принято считать типичными для пациентов данной категории. В частности, уровень D-димера был повышен у всех пациентов обеих групп без исключения (табл. 1). Диапазон значений этого показателя у пациентов с благоприятным исходом составил от 360 до 16 559 нг/мл, а с неблагоприятным – от 337 до 35 200 нг/мл. При этом различия между этими выделенными подгруппами по данному показателю оказались статистически незначимыми (1 181 нг/мл (4 984; 2 021) и 647 нг/мл (163; 9 239), $p = 0,715$). Кроме того, у всех исследуемых пациентов при поступлении в ОРИТ, независимо от последующего исхода, отмечено повышение уровня фибриногена (табл. 1), различия между подгруппами по этому показателю также оказались статистически незначимыми (4,4 г/л (4; 5,1) и 4,7 г/л (3,9; 4,9), $p = 0,647$). Тромбоцитопении у пациентов при поступлении в отделения интенсивной терапии не зафиксировано.



Рис. 4. Клинические проявления нарушений микроциркуляции:

А – микроскопическая картина сочетания участков капиллярного стаза и аваскулярных зон, движение крови в капиллярах отсутствует, капилляроскопический фон мутный;

Б – явления «мраморного цианоза» с микроскопической картиной капиллярного стаза

Fig. 4. Manifestations of microcirculation disorders:

А – the microscopy visualized the combination of capillary stasis and avascular zones, there is no blood flow in the capillaries, capillaroscopy background image is cloudy.

Б – the phenomenon of "marbled cyanosis" with microscopic signs of capillary stasis

Патоморфология. На аутопсии умерших больных, при макроскопии легких, выявлены следующие изменения: увеличение массы и объема легких; преимущественно диффузно-очагового уплотнения

ткани легких, вплоть до «резиновой» консистенции; резкое снижение воздушности (наиболее выраженное в нижних долях); пестрота ткани легкого за счет чередования обширных участков кровоизлияний и очагов бактериальной пневмонии.

В двух случаях отмечалась сохранная и повышенная воздушность ткани легких, преимущественно в области верхушек легких в сочетании с очагами геморрагических инфарктов в некротической стадии, без признаков ТЭЛА.

Единичными находками были макроскопически выявленные пристеночные и обтурирующие тромбы в просвете сосудов среднего калибра, абсцессы легкого, фибриновый плеврит.

В верхних долях легких морфологические изменения, как правило, характеризовались наличием в просвете альвеол десквамированных альвеолоцитов, макрофагов, внутриальвеолярным накоплением фибрина и отеком, формированием гиалиновых мембран неравномерной толщины и распространенностью до бронхиол, наблюдались интраальвеолярные кровоизлияния, выраженное полнокровие сосудов различного калибра, сладжи эритроцитов, утолщение межальвеолярных перегородок с неравномерной и различной степенью выраженности диффузной лимфоидной инфильтрации, дилатацией и полнокровием капилляров (рис. 5А). Наряду с этим, определялись периваскулярные и перибронхиальные кровоизлияния, смешанные эритроцитарные тромбы в мелких ветвях легочной артерии и легочных венах; в некоторых участках обнаружены признаки геморрагического инфаркта в стадии некроза.

В нижних долях, в большей части случаев в задних отделах, преобладали морфологические изменения, характерные для пролиферативной фазы воспаления, признаки патологической регенерации, выраженные дисциркуляторные нарушения, в меньшей степени альтеративно-экссудативные процессы. В просвете альвеол определялись десквамированные альвеолоциты с проявлениями цитопатического эффекта и формирование симпластов, плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия, гиперплазия пневмоцитов 2-го типа и бронхиолярного эпителия, организация фибрина, в интерстиции – отек и неравномерная умеренная диффузная лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация. В случаях с выявлением бактериальной инфекции в очагах пневмонии обнаружены признаки формирования абсцессов. В мелких сосудах определялись признаки выраженных дисциркуляторных расстройств, образование обтурирующих тромбов (рис. 5Б), в некоторых из них обнаружены проявления деструктивно-продуктивного васкулита.

Таким образом, при патолого-анатомических исследованиях умерших от COVID-19 пациентов в легких были выявлены признаки специфического диффузного альвеолярного повреждения в сочетании с выраженными изменениями в сосудистом русле, в отдельных случаях с проявлениями микро-

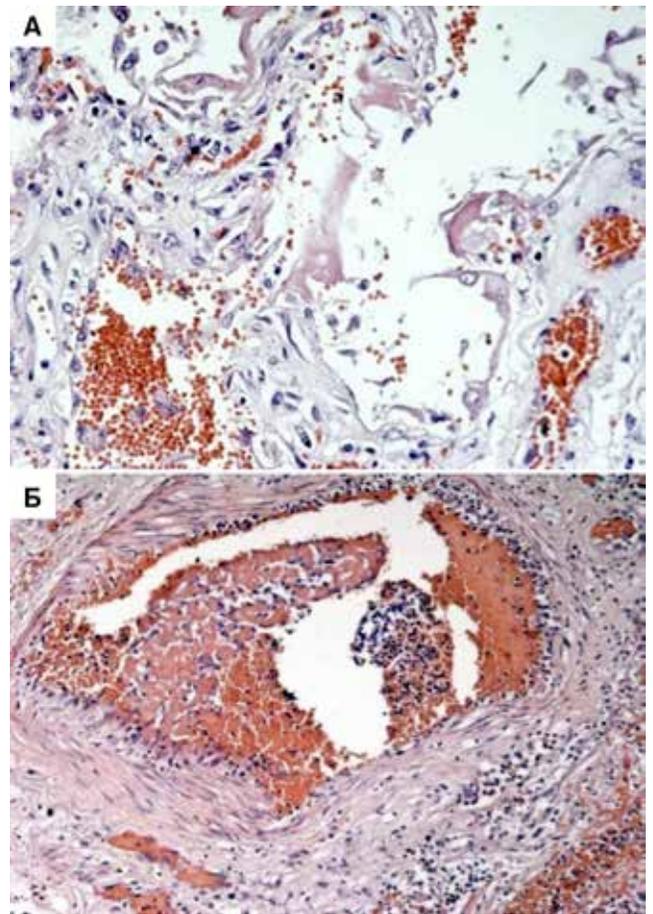


Рис. 5. Морфологические проявления нарушений микроциркуляции:

А – верхняя доля легкого. Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная фаза. Резкое полнокровие микроциркуляторного русла, сладжи эритроцитов с их лизисом. Гиалиновые мембраны, макрофаги и неизмененные эритроциты в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; Б – ткань легкого. Смешанный тромб в просвете вены. Стенка вены с явлениями деструктивно-продуктивного васкулита. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 5. Morphological signs of microcirculation disorders:

A – upper lobe of the lung. Diffuse alveolar damage, exudative phase. A sharp plethora of the microvasculature, sludges of erythrocytes with their lysis. Hyaline membranes, macrophages and unchanged erythrocytes in the alveolar lumen. Hematoxylin-eosin staining, ×200. B – lung tissue. Mixed thrombus in the vein lumen. The vein wall with manifestations of destructive-productive vasculitis. Hematoxylin-eosin staining, ×200

ангиопатии, возникновением альвеолярно-геморрагического синдрома.

Обсуждение

При развитии инфекционного процесса эндотелий играет важнейшую роль в формировании физиологических адаптационных процессов, регулирующих поток крови в регионы с повышенным метаболическим запросом и доступ клеток иммун-

ной защиты к очагу инфекции [6]. Известно, что дисфункция эндотелия при сепсисе может приводить к внутрисосудистому тромбозу, усилению воспалительного процесса и нарушению регионарного кровотока [5]. Как следствие, считается, что нарушение функции эндотелия является основным фактором, приводящим к органной недостаточности при сепсисе [18].

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о развитии микрососудистого тромбоза у пациентов с COVID-19. Это позволяет сделать предположение о том, что нарушение микроциркуляции вследствие тромбоза является важнейшим фактором, определяющим патогенез повреждения органов при данном заболевании [8, 22]. Тромбы в мелких сосудах малого круга кровообращения часто обнаруживают при патологоанатомическом исследовании больных COVID-19. M. Dolhnikoff et al. наблюдали различное количество мелких фибриновых тромбов в легочных артериолах, как в поврежденных областях, так и в более сохранной паренхиме легких в 8 из 10 случаев [14]. M. Ackermann et al. проводили исследование у семи умерших больных с COVID-19 и обнаружили распространенный тромбоз легочных сосудов [4]. S. E. Fox et al. наблюдали наличие тромбоза и микроангиопатии в малых сосудах легких при вскрытии 10 умерших пациентов [15]. L. Carsana et al. проанализировали образцы легочной ткани 38 умерших пациентов, помимо диффузного альвеолярного поражения, в 87% случаев они обнаружили фибриновые тромбы в мелких артериальных сосудах [9]. У умерших пациентов, включенных в представленное исследование, тоже определялись признаки дисциркуляторных расстройств, в отдельных случаях диагностировали тромбоз легочных артерий малого диаметра.

Сообщения о компрометации внелегочных микрососудов более противоречивы. В некоторых анатомо-патологических отчетах был обнаружен внелегочный микрососудистый тромбоз, но по данным, представленным в других публикациях, авторам не удалось выявить такие изменения [23, 26]. Основное ограничение этих исследований состоит в том, что вскрытие дает статическую информацию. Некоторые из этих изменений могут быть вторичными вследствие развития полиорганной недостаточности или ДВС-синдрома в терминальной фазе заболевания.

Для подтверждения возникновения микрососудистого тромбоза при тяжелой форме COVID-19 при отсутствии макродинамических нарушений и признаков развития множественной органной дисфункции мы решили провести прижизненную оценку микроциркуляции ногтевого ложа с помощью капилляроскопии. В связи с тем что клиническая оценка легочных капилляров является крайне сложной задачей, а изменения микроциркуляции могут носить диффузный характер, мы предполагали, что признаки системного микрососудистого

тромбоза при визуализации сосудов ногтевого ложа могут косвенно отражать и изменения в микрососудах легких.

Результатов исследований, полученных прижизненно с помощью сублингвальной микроскопии или микроскопии ногтевого ложа, в настоящее время представлено совсем немного. E. Damiani et al. в исследовании с использованием сублингвальной микроскопии отметили нарушения микроциркуляции у 12 пациентов с вирусной пневмонией COVID-19 [12]. Авторы выявили обратную зависимость между плотностью микрососудов в визуализированном поле и уровнем D-димера, на этом основании был сделан вывод, что данные визуальные изменения могли быть следствием развития микротромбоза.

Нарушения микроциркуляции обнаружены и у пациентов с ОРДС, вызванным вирусом гриппа А (H1N1). D. R. Salgado et al. с помощью сублингвальной микроскопии выявили микроскопические изменения (уменьшение количества перфузируемых капилляров, агрегация, изменения скорости кровотока), свидетельствующие о нарушении микроциркуляции [25].

Авторы исследования, в которое включено 27 пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, также выявили признаки нарушения микроциркуляции при проведении сублингвальной микроскопии, а именно: уменьшение доли перфузируемых сосудов, снижение скорости кровотока. Однако при этом обнаружено увеличение плотности капилляров. Последнюю находку авторы объяснили возможным увеличением ангиогенеза или индуцированным гипоксией рекрутированием капилляров [19].

У включенных в наше описательное исследование небольшой группы больных с COVID-19 диагностировали ОРДС средней и тяжелой степени тяжести. У всех пациентов отмечали высокий уровень D-димера, что является биохимическим свидетельством внутрисосудистого свертывания крови и повышенного фибринолиза. Несмотря на то что гемодинамические показатели на момент включения пациентов в исследование были стабильны, прижизненная визуализация микроциркуляторного русла позволила выявить объективные признаки нарушения микроциркуляции. Они проявлялись в уменьшении скорости кровотока в капиллярах, наличии микроагрегатов и уменьшении количества перфузируемых капилляров, а также в появлении аваскулярных зон. Нарушение микроциркуляции проявлялось также выраженной микрососудистой гетерогенностью. При этом доля капилляров с микроагрегатами в визуализируемом поле, а также скорость капиллярного кровотока, по-видимому, могут иметь диагностическое и прогностическое значение для реанимационных пациентов, так как эти аномалии могут способствовать развитию множественной органной недостаточности.

Полученные результаты подтвердили данные других авторов, свидетельствующие о нарушениях системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Проведенное исследование показало наличие тромбов (микроагрегатов) в микроциркуляции с момента начала госпитализации, при этом ни у одного из этих пациентов не было критериев развернутого ДВС-синдрома. Эта находка подтверждает, что микроваскулярный тромбоз является признаком тяжелого течения COVID-19. Сопоставляя данные о состоянии периферической микроциркуляции с результатами патолого-анатомического исследования можно констатировать, что микрососудистый тромбоз возникает системно и может поражать разные органы. Наверное, органы с высокой плотностью капилляров, такие как легкие, подвергаются наибольшему поражению. В целом, для оценки клинической значимости микрососудистого тромбоза при COVID-19 требуются дальнейшие исследования.

Мы понимаем, что малый размер выборки, оценка тканевой микроциркуляции только в области ногтевого ложа со сравнением получаемых значений с нормальными референтными при отсутствии группы контроля ограничивают информативность данного исследования. Тем не менее результаты работы подтверждают важность оценки микроциркуляторных расстройств и способов их преодоления для улучшения результатов лечения пациентов с COVID-19.

Вывод

Нарушение микроциркуляции (уменьшение скорости кровотока в капиллярах, наличие микроагрегатов и уменьшение количества перфузируемых капилляров в виде формирования аваскулярных зон) имеет место у всех пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Козлов И. Г., Кудлай Д. А., Продеус А. П., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. - Красноярск: Поликом, 2020. - 386 с. DOI: 10.17513/np.438.
2. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгальук И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. - 2020. - Т. 19, № 2. - С. 123-131. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
3. Фабрикантов О. Л., Проничкина М. М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. - 2018. - Т. 38, № 2. - С. 62-67. DOI: 10.15372/SSMJ20180210.
4. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 383. - P. 120-128. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
5. Aird W. C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // *Blood*. - 2003. - Vol. 101. - P. 3765-3777. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1887.
6. Bermejo-Martin J. F., Martin-Fernandez M., Lopez-Mestanza C. et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) // *J. Clin. Med.* - 2018. - Vol. 7. - P. 1-15. DOI:10.3390/jcm7110400.
7. Bradley D. T., Johnston R., Chaudhry I. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. DOI: <https://DOI.org/10.1101/2020.04.17.20058545>.
8. Bray M. A., Sartain S. A., Gollamudi J. et al. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications // *Transl. Res.* - 2020. - Vol. 225. - P. 105-130. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.05.006.
9. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study // *Lancet. Infect. Dis.* - 2020. - DOI:10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
10. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A. M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // *Crit. Care Resusc.: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine.* - 2020. - Vol. 22, № 2. - P. 95-97. - PMID: 32294809.
11. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction // *Front Physiol.* - 2020. - Vol. 11. - P. 747. - DOI: 10.3389/fphys.2020.00747

REFERENCES

1. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikom Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438.
2. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
3. Fabrikantov O.L., Pronichkina M.M. Capillaroscopy parameters of the nailfold microcirculation (review). *Sibirsky Nauchny Meditsinsky Journal*, 2018, vol. 38, no. 2, pp. 62-67. (In Russ.) doi: 10.15372/SSMJ20180210.
4. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, pp. 120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.
5. Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003, vol. 101, pp. 3765-3777. doi: 10.1182/blood-2002-06-1887.
6. Bermejo-Martin J.F., Martin-Fernandez M., Lopez-Mestanza C. et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J. Clin. Med.*, 2018, vol. 7, pp. 1-15. DOI:10.3390/jcm7110400.
7. Bradley D.T., Johnston R., Chaudhry I. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. doi: <https://DOI.org/10.1101/2020.04.17.20058545>.
8. Bray M.A., Sartain S.A., Gollamudi J. et al. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. *Transl. Res.*, 2020, vol. 225, pp. 105-130. doi: 10.1016/j.trsl.2020.05.006.
9. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet. Infect. Dis.*, 2020, doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
10. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A. M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc., Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 95-97. PMID: 32294809.
11. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol.*, 2020, vol. 11, pp. 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.

12. Damiani E., Carsetti A., Casarotta E. et al. Microvascular alterations in patients with SARS-CoV-2 severe pneumonia // *Ann. Intens. Care.* – 2020. – Vol. 10. – <https://DOI.org/10.1186/s13613-020-00680-w>.
13. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review // *J. Clin. Pathol.* – 2020. – P. 1–8. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
14. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1517–1519. – PDOI:10.1111/jth.14844.
15. Fox S., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // *Lancet. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 681–686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
16. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1099–1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2.
17. Hern S., Mortimer P.S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1999. – Vol. 24. – P. 473–478. PMID: 10606953. DOI: 10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
18. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T. et al. The endothelium in sepsis // *Shock.* – 2016. – Vol. 45. – P. 259–270. DOI: 10.1097 / SHK. 0000000000000473
19. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia // *J. Crit. Care.* – 2021. – Vol. 61. – P. 73–75. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002.
20. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARSCoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
21. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 27–34. – DOI: 10.3233/CH-200895.
22. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-related thromboinflammatory status: microclots and beyond (editorial) // *General Reanimatology.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 14–15. <https://DOI.org/10.15360/1813-9779-2020-3-0-2>.
23. Nunes Duarte-Neto A., de Almeida Monteiro R.A., da Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 77. – P. 186–197. – DOI: 10.1111 / his. 14160.
24. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? // *Lancet.* – 2020. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
25. Salgado D.R., Ortiz J.A., Favory R. et al. Microcirculatory abnormalities in patients with severe influenza A (H1N1) infection // *Can. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 57, № 10. – P. 940–946. DOI: 10.1007/s12630-010-9365-6.
26. Schaller T., Hirschtbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19 // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 24. – P. 2518–2520. DOI: 10.1001/jama. 2020. 8907.
27. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847. DOI: 10.1111/jth. 14768.
28. Wevers B.A., van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis // *Future Virol.* – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 145–161. DOI: 10.2217/fvl.10.4.
12. Damiani E., Carsetti A., Casarotta E. et al. Microvascular alterations in patients with SARS-CoV-2 severe pneumonia. *Ann. Intens. Care*, 2020, vol. 10, <https://DOI.org/10.1186/s13613-020-00680-w>.
13. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.*, 2020, pp. 1-8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
14. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1517-1519. PDOI:10.1111/jth.14844.
15. Fox S., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet. Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 7, pp. 681-686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
16. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
17. Hern S., Mortimer P.S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999, vol. 24, pp. 473-478. PMID: 10606953. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
18. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T. et al. The endothelium in sepsis. *Shock*, 2016, vol. 45, pp. 259-270. doi: 10.1097 / SHK. 0000000000000473.
19. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J. Crit. Care*, 2021, vol. 61, pp. 73-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002.
20. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARSCoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
21. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 27-34. doi: 10.3233/CH-200895.
22. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-related thromboinflammatory status: microclots and beyond (editorial). *General Reanimatology*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 14-15. <https://DOI.org/10.15360/1813-9779-2020-3-0-2>.
23. Nunes Duarte-Neto A., de Almeida Monteiro R.A., da Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*, 2020, vol. 77, pp. 186-197. doi: 10.1111 / his. 14160.
24. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
25. Salgado D.R., Ortiz J.A., Favory R. et al. Microcirculatory abnormalities in patients with severe influenza A (H1N1) infection. *Can. J. Anaesth.*, 2010, vol. 57, no. 10, pp. 940-946. doi: 10.1007/s12630-010-9365-6.
26. Schaller T., Hirschtbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 24, pp. 2518-2520. doi: 10.1001/jama. 2020. 8907.
27. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847. doi: 10.1111/jth. 14768.
28. Wevers B.A., van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol.*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 145-161. doi: 10.2217/fvl.10.4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
Тел.: 8 (812) 338–60–77.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022
Phone: +7 (812) 338–60–77.

Полушин Юрий Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор по научной работе, главный редактор журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии».

Храпов Кирилл Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Вартанова Ирина Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ivartanova@mail.ru

Ладожская-Гапенко Екатерина Евгеньевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, младший научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ulfkote@mail.ru

Фионик Анатолий Михайлович

кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением, доцент кафедры патологической анатомии.
Тел.: 8 (812) 338–70–03.
E-mail: kaf.patanat@spb-gmu.ru

Данилова Дарья Михайловна

врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения консультативно-диагностической группы для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.
E-mail: nenastoyashayafeya@gmail.com

Yury S. Polushin

Doctor of Medical Sciences, Professor, RAS Academician, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Vice Rector for Research, Editor-in-Chief of the Journal of Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head Researcher of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: khrapov.kirill@mail.ru

Irina V. Shlyk

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.
Email: irina_shlyk@mail.ru

Irina V. Vartanova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: ivartanova@mail.ru

Ekaterina E. Ladozhskaya-Gapeenko

Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 2, Junior Researcher of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: ulfkote@mail.ru

Anatoly M. Fionik

Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathological Anatomy Department, Associate Professor of Pathological Anatomy Department.
Phone: +7 (812) 338–70–03.
Email: kaf.patanat@spb-gmu.ru

Darya M. Danilova

Pathologist of Pathological Anatomical Department of Consulting and Diagnosis Group for Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection.
Email: nenastoyashayafeya@gmail.com