

doi : 10.52485/19986173_2023_1_33
УДК 616.831-005.6/.7+616-008.6+616-074

Ершов В.И., Силкин В.В., Царёва В.А., Бирюкова Т.В.

ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЁРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Российская Федерация,
Оренбургская область, г. Оренбург, ул. Советская, 6*

Полиорганная недостаточность (ПОН) у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом (ИИ) обуславливает тяжесть клинического течения и является неблагоприятным прогностическим фактором исхода заболевания. Изменение концентрации воспалительных медиаторов в сыворотке крови, в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ), может иметь прогностическое значение в оценке исхода заболевания.

Цель исследования – выявить прогностическое значение концентрации воспалительных маркёров у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование включили 30 пациентов с тяжёлым ИИ. Для диагностики и оценки тяжести ПОН применяли шкалы SAPS II, SOFA на 1 и 5 сутки госпитализации. Летальный исход в течение 28 суток от начала заболевания оценивали как неблагоприятный. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ в сыворотке крови на 1 и 5 сутки госпитализации.

Результаты. В группе пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с выжившими пациентами на 5 сутки госпитализации показана более высокая концентрация ИЛ-6 ($p=0,0136$) и ПКТ ($p=0,0289$), большее нарастание концентрации ИЛ-6 с 1 по 5 сутки ($p=0,0136$). По результатам ROC-анализа, наибольшей прогностической способностью характеризуется ИЛ-6: показатель площади под ROC-кривой (AUC) составил 0,838, при оптимальном значении точки отсечения 37,51 пг/мл чувствительность предиктора составила 85,7%, специфичность 73,3%. ПКТ характеризуется хорошим уровнем прогностической способности в определении исхода на 28 сутки (AUC 0,80), ИЛ-10 – средним уровнем (AUC 0,743).

Выводы. Концентрация маркёров системного воспаления и её динамика в острейшем периоде являются значимым прогностическим фактором исхода тяжёлого ИИ с развитием ПОН.

Ключевые слова: ишемический инсульт, полиорганная недостаточность, маркёры воспаления, интерлейкин-6, интерлейкин-10, прокальцитонин, С-реактивный белок.

Ershov V.I., Silkin V.V., Tsareva V.A., Biryukova T.V.

PREDICTIVE VALUE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH SEVERE ISCHEMIC STROKE AND MULTIPLE ORGAN FAILURE

Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya st., Orenburg, Russia, 460000

Multiple organ failure (MOF) in patients with severe ischemic stroke (IS) determines the severity of the clinical course and appear an unfavorable prognostic factor for the outcome of the disease. Changes in the concentration of inflammatory mediators in the blood serum, including interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), may have a prognostic value in the outcome assessing.

The aim of the research is to reveal the prognostic value of the inflammatory markers concentration in patients with severe IS and MOF.

Materials and methods. A prospective observational study included 30 patients with severe IS. To determine and assess the severity of MOF, scales SAPS II, SOFA were used on the 1st and 5th days of hospitalization. A fatal outcome within 28 days from the onset of the disease was accepted as an unfavorable. The serum concentration of IL-6, IL-10, PCT and CRP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay on the 1st and 5th days of hospitalization.

Results. In the group of patients with an unfavorable outcome, compared with surviving patients, on the 5th day of hospitalization, a higher concentration of IL-6 ($p=0.0136$) and PCT ($p=0.0289$), a greater increase in the concentration of IL-6 from the 1st to 5th day ($p=0.0136$) were observed. According to the ROC-analysis,

IL-6 has the highest prognostic ability: area under ROC curve (AUC) is 0,838, in optimal cut-off point value of 37,51 pg/ml sensitivity of predictor is 85,7% and specificity is 73,3%. PCT characterize by a good level of discrimination (AUC 0,80), IL-10 has middle prognostic ability (AUC 0,737).

Conclusion. *The concentration of markers of systemic inflammation and its dynamics in the acute period are a significant prognostic factor in the outcome of severe IS with the MOF.*

Key words: *ischemic stroke, multiple organ failure, inflammatory markers, interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin, C-reactive protein.*

Развитие полиорганной недостаточности (ПОН) у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом (ИИ) наблюдается достаточно часто, обуславливает тяжесть клинического течения и является неблагоприятным прогностическим фактором исхода заболевания [1-3]. Наиболее ранним компонентом ПОН является острая церебральная недостаточность как проявление отёка головного мозга и внутричерепной гипертензии [4]. Развитие дисфункции других органных систем при этом является следствием острой церебральной недостаточности [5], церебровисцеральных взаимодействий [6-9] и экстрацеребральных осложнений. Первичное церебральное повреждение и вторичные изменения в органных системах сопровождаются формированием системного воспалительного ответа, который сам по себе может выступать фактором органной дисфункции [10-13].

Реализация системного воспаления происходит, в частности, через выработку иммуноактивных молекул – цитокинов, хемокинов, острофазовых белков и ряда других, которые можно обозначить как воспалительные маркёры [14-16]. Количество воспалительных маркёров по самым скромным оценкам измеряется сотнями, а их взаимодействия и регуляция продолжает оставаться предметом многочисленных исследований. К числу наиболее изученных маркёров воспаления, в том числе у пациентов с ИИ, относятся интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10), прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) [17-21]. Уровень концентрации данных воспалительных маркёров и его динамика у пациентов реанимационного профиля могут быть ассоциированы с краткосрочным и долгосрочным исходами, развитием инфекционно-воспалительных экстрацеребральных осложнений и органной дисфункции. Прогностическое значение воспалительных маркёров у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН остаётся недостаточно изученным, а имеющиеся данные по пациентам с ИИ или ПОН в ряде случаев остаются противоречивыми.

Цель исследования – выявить прогностическое значение концентрации воспалительных маркёров у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН в определении исхода заболевания на 28 сутки.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование включили 30 пациентов (14 мужчин, 16 женщин) с тяжёлым ИИ. Пациенты госпитализировались в отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов с ОНМК ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова» г. Оренбурга и ГАУЗ «Областная клиническая больница» г. Оренбурга в период март – октябрь 2022 года. Критерии включения: пациенты с ИИ, оценка National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 16 баллов при поступлении, возраст от 18 до 85 лет, госпитализация в течение 24 часов от начала заболевания, развитие более одной дисфункции органов и систем. Критерии невключения: беременность, гистологически подтвержденные злокачественные новообразования, заболевания сердечно-сосудистой системы 3-4-й классов по NYHA, цирроз печени (терминальный), хроническая болезнь почек 5-й стадии. Диагностику и лечение осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи пациентам с ИИ. Для определения патогенетического подтипа ИИ применяли критерии TOAST. Для определения органной дисфункции и объединённой оценки тяжести ПОН применяли стандартные шкалы Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), оценку проводили на 1 и 5 сутки госпитализации. В качестве неблагоприятного исхода был принят летальный исход в течение 28 суток от начала заболевания.

Проводили измерение концентрации воспалительных маркёров в сыворотке крови на 1 и 5 сутки госпитализации методом иммуноферментного анализа (ИФА). Применяли наборы реагентов для количественного определения ИЛ-6 человека «Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)», ИЛ-10 человека «Интерлейкин-10 ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)», ПКТ человека «Прокальцитонин ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)», СРБ человека «С-реактивный белок ИФА-БЕСТ (12*8 анализов)» иммуноферментным анализатором «Evolis» (Bio-Rad). После забора цельной венозной крови в пробирку с коагулянтом-активатором свёртывания в интервале 1 часа производилось центрифугирование со скоростью 3000 об/мин в течение 5 мин, полученная сыворотка замораживалась при температуре -20°C до непосредственного проведения ИФА.

Количественные данные представили в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me (Q1; Q3)), качественные – в виде абсолютного количества, процентов. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных показателей – критерий χ^2 Пирсона. Для определения прогностической способности исследуемых показателей выполнен ROC-анализ [22] с определением показателя площади под ROC-кривой – AUC (area under curve), чувствительности и специфичности предиктора при оптимальной точке отсечения. В качестве достоверно значимого принят уровень $p < 0,05$. Для обработки данных были использованы программы STATISTICA-10.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics 22 (IBM, США).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 258 от 09.10.2020 г.

Результаты. Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1. Пациенты в группах с различными исходами были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и патогенетическому подтипу. Пациентам в группе с неблагоприятным исходом чаще проводилась инвазивная респираторная поддержка ($p=0,0303$). Тромболитическая терапия проводилась 2 пациентам и в обоих случаях была неэффективна, в данных случаях наблюдали неблагоприятный исход. Сахарный диабет 2 типа диагностировали у 5 (29,41%) выживших пациентов и у 7 (53,85%) пациентов с летальным исходом ($p=0,1758$).

Таблица 1

Характеристика исследованных пациентов в группах с различными исходами

Показатель	Всего n=30	Выжившие n=17	Летальный исход n=13	P
Мужчины, n (%)	14 (46,67)	6 (42,86)	8 (57,14)	0,1533
Женщины, n (%)	16 (53,33)	11 (68,75)	5 (31,25)	
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	74,5 (65,0; 81,0)	75,0 (66,0; 81,0)	74,0 (65,0; 81,0)	0,5966
Время от начала до госпитализации				
<4,5 ч, n (%)	7 (23,33)	2 (11,76)	5 (38,46)	0,1815
4,5 – 12 ч, n (%)	15 (50,0)	9 (52,94)	6 (46,15)	
12 – 24 ч, n (%)	8 (26,66)	6 (35,29)	2 (15,38)	
Первичный, n (%)	21 (70,0)	14 (82,35)	7 (53,85)	0,0913
Повторный, n (%)	9 (30,0)	3 (17,65)	6 (46,15)	
Вертебрально-базиллярный, n (%)	5 (16,67)	3 (17,65)	2 (15,38)	0,8691
Каротидный, n (%)	25 (83,33)	14 (82,35)	11 (84,62)	
Атеротромботический, n (%)	7 (23,33)	3 (17,65)	4 (30,77)	0,6965
Кардиоэмболический, n (%)	9 (30,0)	5 (29,41)	4 (30,77)	
Неопределённый, n (%)	13 (43,33)	8 (47,06)	5 (38,46)	
Другой установленной этиологии, n (%)	1 (3,33)	1 (5,88)	0 (0)	
NIHSS при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3)	18 (17; 23)	18 (16; 21)	20 (18; 28)	0,1672
ШКГ при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3)	12,5 (10; 14)	13 (10; 14)	12 (10; 14)	0,5301

Инвазивная респираторная поддержка, n (%)	15 (50,0)	5 (29,41)	10 (76,92)	0,0099*
SOFA 1 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	2 (1; 4)	1 (1; 3)	3 (2; 4)	0,2413
SOFA 5 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	3 (2; 4)	2 (1; 3)	4,5 (3,5; 5,5)	0,0170*
SAPS II 1 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	25 (24; 37)	26 (24; 31)	35 (24; 38)	0,3464
SAPS II 5 сутки, баллы, Me (Q1; Q3)	30 (23; 40)	26 (21; 30)	40,5 (33; 49)	0,0039*

Примечание: * – $p < 0,05$

Частота развития экстрацеребральных осложнений в исследуемой группе представлена в таблице 2. Не обнаружили различий по частоте внебольничной и внутрибольничной пневмоний в группах с различным исходом. Также в группе с неблагоприятным исходом диагностировали ТЭЛА, острый инфаркт миокарда и артериотромбоз конечностей, каждое осложнение в 1 (7,69%) случае.

Таблица 2

Характеристика частоты экстрацеребральных осложнений в группах с различными исходами

Показатель	Всего n=30	Выжившие n=17	Летальный исход n=13	p
Внебольничная пневмония, n (%)	3 (10,0)	1 (5,88)	2 (15,38)	0,390
Внутрибольничная пневмония, n (%)	6 (20,0)	5 (29,41)	1 (7,69)	0,1405
ТЭЛА, n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1 (7,69)	0,2448
Острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1 (7,69)	0,2448
Артериотромбоз конечностей, n (%)	1 (3,33)	0 (0)	1 (7,69)	0,2448

При анализе клинического течения заболевания выявили, что у пациентов исследуемой группы в наиболее ранние сроки развивалась острая церебральная недостаточность (100%) и острая дыхательная недостаточность (100%). В более поздние сроки наблюдали острую сердечно-сосудистую недостаточность (30%), острое повреждение почек (10%), гематологическую дисфункцию (6,67%).

Результаты анализа уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и ПКТ у пациентов исследуемой группы на 1 и 5 сутки представлены в таблице 3. У пациентов с неблагоприятным исходом уровень ИЛ-6 на 5 сутки был достоверно выше в сравнении с выжившими пациентами ($p=0,0136$); динамика концентрации ИЛ-6 с 1 по 5 сутки в абсолютном и относительном значениях также была выше у пациентов с неблагоприятным исходом ($p=0,0136$) (рис. 1). Концентрация ИЛ-10 у пациентов с неблагоприятным исходом была выше, но достоверных различий между группами не обнаружили. В группе с неблагоприятным исходом наблюдали достоверно более высокий уровень ПКТ на 5 сутки госпитализации ($p=0,0289$). При анализе концентрации СРБ в сыворотке крови исследуемых пациентов на 1 и 5 сутки в группах с различными исходами, отмечали тенденцию к повышению концентрации СРБ на 5 сутки у пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с выжившими, однако, достоверных различий между группами не наблюдали (рис. 2).

Таблица 3

Концентрация интерлейкина-6, интерлейкина-10 и прокальцитонина в сыворотке крови на 1, 5 сутки и динамика с 1 по 5 сутки госпитализации у пациентов с тяжёлым ишемическим инсультом в группах с различными исходами.

Показатель, Ме (Q1; Q3)	Всего	Выжившие	Летальный исход	p
	n=30	n=17	n=13	
ИЛ-6 1 сутки, пг/мл	24,69 (13,35; 66,08)	16,78 (8,95; 35,03)	33,43 (20,99; 66,08)	0,2765
	n=22	n=15	n=7	
ИЛ-6 5 сутки, пг/мл	36,08 (23,09; 94,48)	27,21 (13,03; 44,96)	94,48 (38,82; 275,51)	0,0136*
ИЛ-6 1-5 сутки, пг/мл	9,62 (-3,02; 36,01)	-2,0 (-15,34; 27,73)	72,73 (13,71; 214,26)	0,0136*
ИЛ-6 1-5 сутки, %	32,96 (-21,41; 334,49)	-11,58 (-44,23; 61,62)	334,49 (42,46; 354,01)	0,0201*
	n=30	n=17	n=13	
ИЛ-10 1 сутки, пг/мл	8,83 (5,34; 13,01)	8,24 (4,42; 11,99)	9,77 (6,53; 13,01)	0,3051
	n=22	n=15	n=7	
ИЛ-10 5 сутки, пг/мл	5,68 (2,5; 8,75)	4,23 (2,11; 7,90)	6,36 (5,34; 10,96)	0,0779
ИЛ-10 1-5 сутки, пг/мл	-3,03 (-10,91; -0,68)	-3,24 (-12,78; -1,35)	-0,68 (-10,90; 5,11)	0,2594
ИЛ-10 1-5 сутки, %	-45,77 (-75,16; -6,98)	-58,99 (-78,38; -27,01)	-6,97 (-63,15; 87,38)	0,1209
	n=30	n=17	n=13	
ПКТ 1 сутки, нг/мл	0,11 (0,07; 0,27)	0,09 (0,07; 0,22)	0,14 (0,08; 0,56)	0,2170
	n=22	n=15	n=7	
ПКТ 5 сутки, нг/мл	0,24 (0,08; 0,38)	0,13 (0,08; 0,30)	1,56 (0,22; 1,90)	0,0289*
ПКТ 1-5 сутки, нг/мл	0,02 (-0,03; 0,229)	0,01 (-0,06; 0,11)	0,23 (0,15; 1,34)	0,1209

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10, ПКТ – прокальцитонин. * - p < 0,05

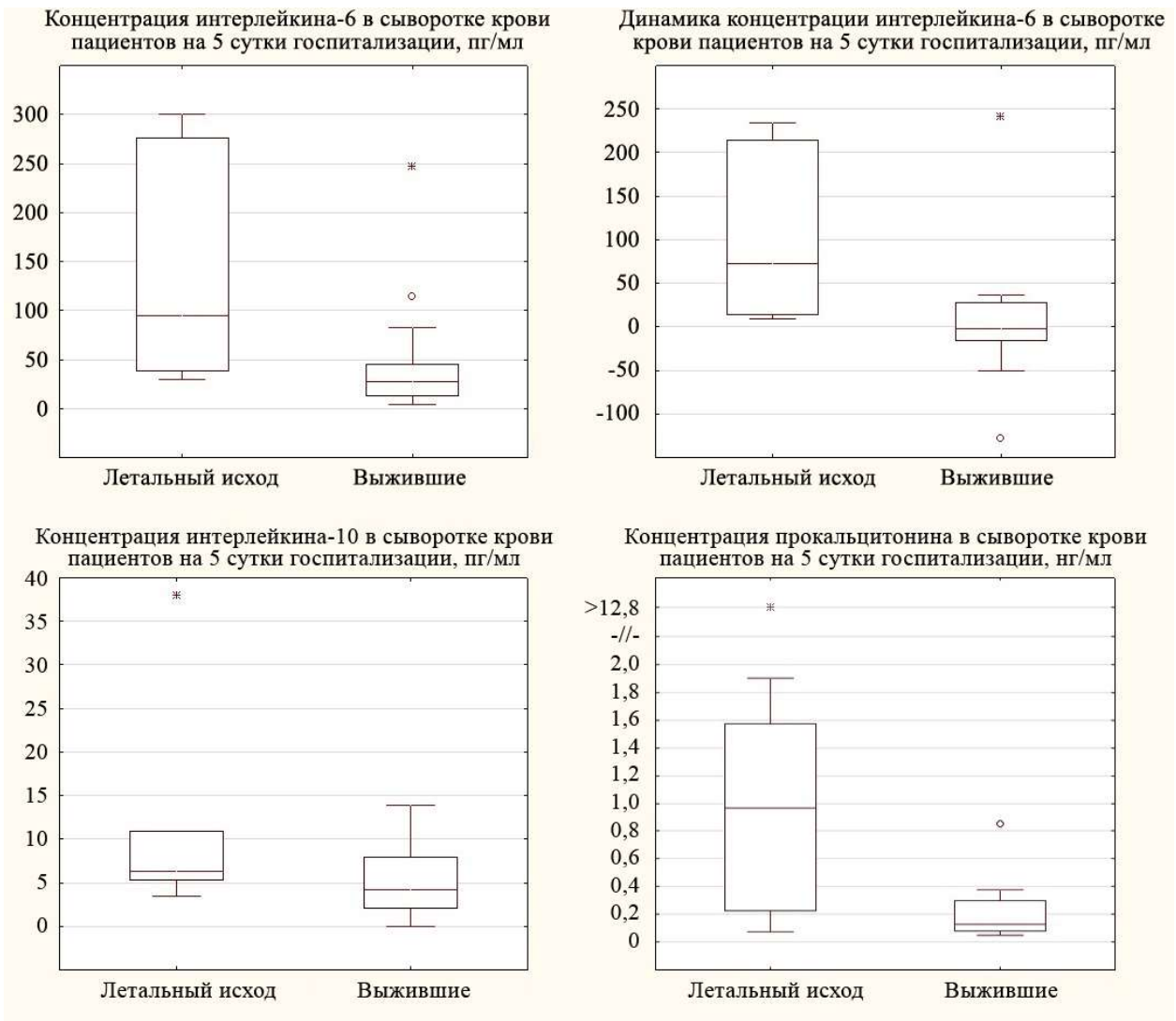


Рис. 1. Концентрация интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина в сыворотке крови пациентов исследуемой группы на 5 сутки и динамика концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови пациентов исследуемой группы с 1 по 5 сутки при различных исходах. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3), размаха без выбросов, – выбросы, * – крайние значения.

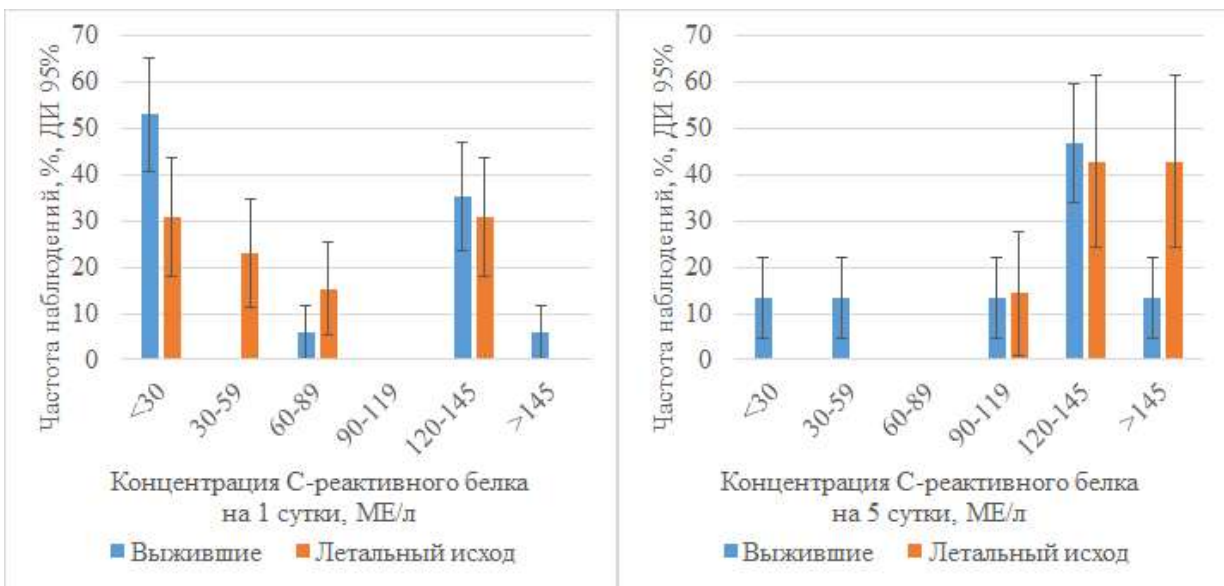


Рис. 2. Распределение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов исследуемой группы на 1 сутки и 5 сутки в группах с различными исходами

По результатам ROC-анализа (рис. 3), определение концентрации ИЛ-6 на 5 сутки госпитализации характеризуется хорошей прогностической способностью в определении исхода на 28 сутки госпитализации, значение AUC составило 0,838. При выбранной точке отсечения 37,51 пг/мл чувствительность метода составила 85,7%, специфичность 73,3%. Определение концентрации ПКТ также характеризуется хорошей точностью прогнозирования со значением AUC 0,80, чувствительностью 85,7% и специфичностью 60% при выбранной точке отсечения 0,18 нг/мл. Прогностическая способность ИЛ-10 в определении исхода на 28 сутки является средней – AUC 0,743, при точке отсечения 5,68 пг/мл чувствительностью составила 71,4%, специфичность 60,0%.

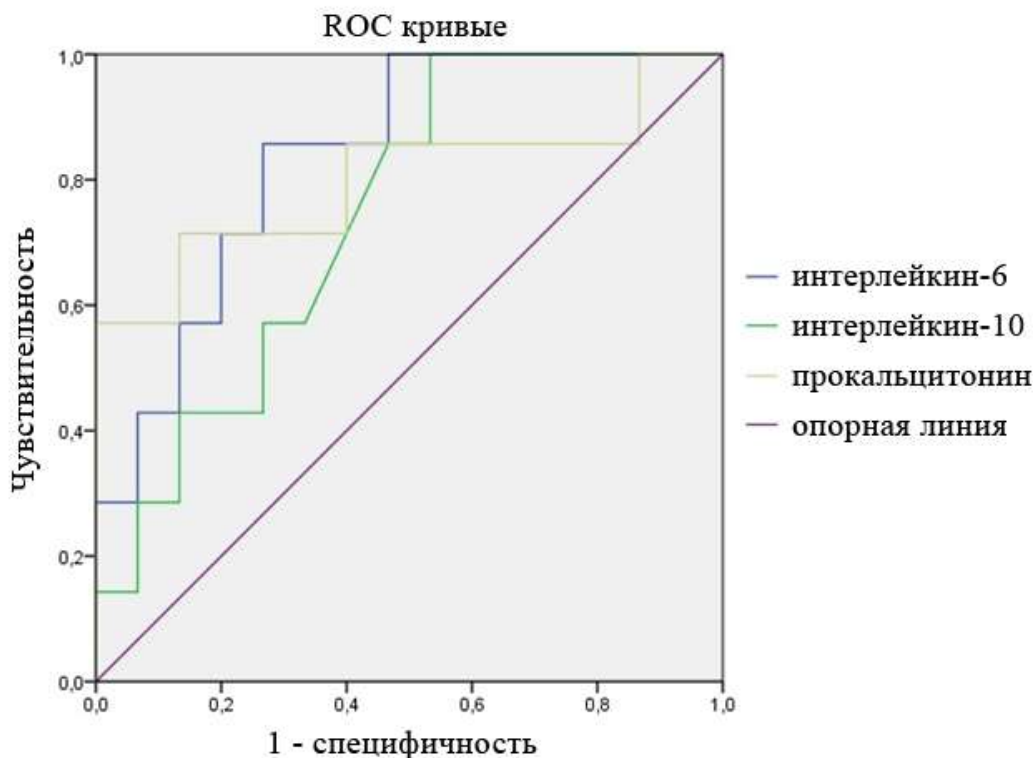


Рис. 3. Результат ROC-анализа предикторной точности интерлейкина-6, интерлейкина-10 и прокальцитонина в прогнозировании исхода на 28 сутки.

Обсуждение. Прогностическая значимость рассмотренных маркёров системного воспаления в оценке исхода у пациентов с ишемическим инсультом показана ранее в работах отечественных и зарубежных исследователей [18-20]. Известна ассоциация повышенной концентрации ИЛ-6 сыворотки крови с тяжестью ИИ по NIHSS [17, 23, 24], неблагоприятным функциональным или летальным исходом [25-26] и риском инфекционных осложнений [27]. Аналогичные зависимости показаны для ПКТ [28-30] и С-РБ [25, 27, 28, 30], при этом, отмечается более высокая прогностическая значимость ПКТ по сравнению с С-РБ [28].

Данные о прогностической значимости уровня ИЛ-10 сыворотки крови противоречивы. В значительной доле работ показана обратная зависимость концентрации в сыворотке крови и тяжести неврологического дефицита, вероятности неблагоприятного исхода и инфекционных осложнений [20, 23, 27, 31]. При этом, есть данные о повышенной концентрации ИЛ-10 у пациентов с сепсисом и неблагоприятным исходом [32, 33]. В ряде исследований показана прогностическая значимость данных маркёров в оценке риска развития ПОН и неблагоприятного исхода у пациентов ОРИТ различного профиля [34-37].

В большинстве исследований наблюдаемые группы включали пациентов от лёгкой до крайне тяжёлой степени тяжести ИИ, при этом, прицельное изучение групп тяжёлых и крайне тяжёлых пациентов проводилась только в ограниченном ряде работ. Кроме того, меньшее число исследований посвящено оценке динамики концентрации маркёров системного

воспаления в разные сроки от начала заболевания. Полученные результаты согласуются с данными литературы, показана и уточнена ассоциация повышенной концентрации воспалительных маркеров на 5 сутки с неблагоприятным исходом у пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН.

Выводы.

1. У пациентов с тяжёлым ИИ и ПОН с неблагоприятным исходом в течение 28 суток наблюдается более высокая концентрация ИЛ-6 и ПКТ сыворотки крови на 5 сутки ($p=0,0136$ и $p=0,0289$, соответственно) и более высокое нарастание концентрации ИЛ-6 сыворотки крови с 1 по 5 сутки госпитализации ($p=0,0136$).
2. Определение концентрации ИЛ-6 сыворотки крови на 5 сутки госпитализации характеризуется наилучшей прогностической способностью в определении исхода тяжёлого ИИ с ПОН на 28 сутки (AUC 0,838). Определение концентрации ПКТ и ИЛ-10 сыворотки крови на 5 сутки госпитализации имеет, соответственно, хорошую (AUC 0,80) и среднюю (AUC 0,743) точность прогнозирования исхода тяжёлого ИИ с ПОН на 28 сутки.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов. Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Ершов В.И. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Силкин В.В. – 30% (разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Царёва В.А. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Бирюкова Т.В. – 15% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Список литературы

1. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. 114(11). 5-13.
2. Wang J., Zhang J., Ye Y., Xu Q., Li Y., Feng S., Xiong X., Jian Z., Gu L. Peripheral Organ Injury After Stroke. *Front. Immunol.* 13:901209. doi: 10.3389/fimmu.2022.901209
3. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. *Intensive care medicine.* 2019. 45(9). 1177-1189. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05705-y>
4. Никитин А.С., Петриков С.С., Буров С.А., Асратян С.А. Мониторинг внутричерепного давления у больных с массивным ишемическим инсультом. *Анестезиология и реаниматология.* 2015. 60(3). 39-43.
5. Задворнов А.А., Григорьев Е.В. Внецеребральные проявления острой церебральной недостаточности у пациентов в критическом состоянии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2022. 7(3). 64-73. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-64-73>
6. Шаталов В.И., Щеголев А.В., Грицай А.Н., Афончиков В.С. Нейрогенный отек легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018. 15(1). 55-62. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-1-55-62>
7. Белкин А.А., Громов В.С., Левит А.Л., Малкова О.Г., Шилко Ю.В., Чернышев С.Д., Агеев А.Н. Цереброкardiaльный синдром. Дифференциальная диагностика, лечебная тактика. *Анестезиология и реаниматология.* 2012. (4). 81-86.
8. Попугаев К.А., Лубнин А.Ю., Забелин М.В., Самойлов А.С. Автономная нервная система и ее дисбаланс в нейрореанимации. *Анестезиология и реаниматология.* 2016. 61(2). 137-142. DOI 10.18821/0201-7563-2016-61-2-137-142

9. Mrozek S., Gobin J., Constantin J.M., Fourcade O., Geeraerts T. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020. 39(4). 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.06.016>
10. Леонтьев М.А., Водова А.В., Кравчук С.В. Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. 17(5). 80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86
11. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематозэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 2. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020. 3. 46–55. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55
12. Костенко В.А., Скородумова Е.А., Обрезан А.Г., Александров М.В., Черный В.С., Федоров А.Н. Полиорганная дисфункция и системное воспаление при острой сердечной декомпенсации – взаимовлияние на клиническое течение и прогноз. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015. 1(49). 54-57.
13. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016. 13(4). 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>
14. Колосунин И.А., Родин О.В., Козлов С.А., Базина К.А., Морозов М.В. Перспективные направления в лечении сепсиса. Обзор литературы. *Уральский медицинский журнал*. 2019. 12(180). 102-109. doi: 10.25694/URMJ.2019.12.21
15. Ярилин А. А. Иммунология : учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
16. *Immunology*, 7th ed. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I., ed. Mosby, 2006. 544 pp.
17. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*. 2018. 20(1). 19-34. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>
18. Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Casula M., Carbone F., Dallegri F., Montecucco F. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 25. 17(12). 1967. doi: 10.3390/ijms17121967
19. Мухамадеева Н.Р., Качемаева О.В., Бузаев И.В., Галимова Р.М., Юсупова И.И., Загидуллин Ш.З., Загидуллин Н.Ш. Сывороточные биомаркеры при повреждении головного мозга. *Нервные болезни*. 2022. 1. 3-11. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12406
20. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. 119(12 вып. 2). 73-80. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912273>
21. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение. *Уральский медицинский журнал*. 2014. 1(115). 113-121.
22. Мудров В.А. Алгоритм применения гос-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. 1. 148-153. doi:10.52485/19986173_2021_1_148
23. Marinović T., Bašić S., Romić D., Nevajda B., Đerek L., Maraković J., Raguž M. Dynamics of inflammatory factors expression in ischemic brain tissue injury. *Neurol Int*. 2019. 11(4). 8282. doi:10.4081/ni.2019.8282
24. Сергеева С.П., Савин А.А., Бреславич И.Д., Литвицкий П.Ф., Архипов В.В. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. 10(3). 29–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-29-35>
25. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., Lowe G., Rumley A., Sandercock P., Wardlaw J., Dennis M., Sudlow C. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med*. 2009. 6(9). e1000145. doi:10.1371/journal.pmed.1000145
26. Park S.Y., Kim J., Kim O.J., Kim J.K., Song J., Shin D.A., Oh S.H. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute

- cerebral infarction: multiple blood markers profiling study. *Crit Care*. 2013. 17(2). R45. doi:10.1186/cc12564
27. Worthmann H., Tryc A.B., Dirks M., Schuppner R., Brand K., Klawonn F., Lichtinghagen R., Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation*. 2015. 12. 13. doi:10.1186/s12974-014-0231-2
 28. Wang C., Gao L., Zhang Z.G., Li Y.Q., Yang Y.L., Chang T., Zheng L.L., Zhang X.Y., Man M.H., Li L.H. Procalcitonin Is a Stronger Predictor of Long-Term Functional Outcome and Mortality than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2016. 53(3). 1509-1517. doi:10.1007/s12035-015-9112-7
 29. Deng W.J., Shen R.L., Li M., Teng J.F. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2015. 35(3). 355-361. doi:10.1007/s10571-014-0131-0
 30. Li Y.M., Liu X.Y. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2015. 352(1-2). 68-73. doi:10.1016/j.jns.2015.03.032
 31. Sun W., Wang S., Nan S. The Prognostic Determinant of Interleukin-10 in Patients with Acute Ischemic Stroke: An Analysis from the Perspective of Disease Management. *Dis Markers*. 2021. 2021. 6423244. doi:10.1155/2021/6423244
 32. Wunder C., Eichelbröner O., Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res*. 2004. 53(4). 158-163. doi:10.1007/s00011-003-1239-3
 33. Jones M., Hanison J., Apreutesei R. et al. Serum interleukin-6 and interleukin-10 responses in patients after major trauma: a prospective observational two centre study. Preprint (Version 2) available at Research Square. Accessed December 6, 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1619278/v2>
 34. Shimazui T., Nakada T.A., Yazaki M., et al. Blood Interleukin-6 Levels Predict Multiple Organ Dysfunction in Critically Ill Patients. *Shock*. 2021. 55(6). 790-795. doi:10.1097/SHK.0000000000001678
 35. Picod A., Morisson L., de Roquetaillade C., et al. Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study. *Front Immunol*. 2022. 13. 868348. doi:10.3389/fimmu.2022.868348
 36. Ishikawa S., Teshima Y., Otsubo H., et al. Risk prediction of biomarkers for early multiple organ dysfunction in critically ill patients. *BMC Emerg Med*. 2021. 21(1). 132. doi:10.1186/s12873-021-00534-z
 37. Thao P.T.N., Tra T.T., Son N.T., Wada K. Reduction in the IL-6 level at 24 h after admission to the intensive care unit is a survival predictor for Vietnamese patients with sepsis and septic shock: a prospective study. *BMC Emerg Med*. 2018. 18(1). 39. doi:10.1186/s12873-018-0191-4

References:

1. Suslina Z.A., Piradov M.A., Domashenko M.A. Stroke: the review of the problem (15 years after). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014. 114(11). 5-13. in Russian.
2. Wang J., Zhang J., Ye Y., Xu Q., Li Y., Feng S., Xiong X., Jian Z., Gu L. Peripheral Organ Injury After Stroke. *Front. Immunol*. 13:901209. doi: 10.3389/fimmu.2022.901209
3. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. *Intensive care medicine*. 2019. 45(9). 1177-1189. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05705-y>
4. Nikitin A.S., Petrikov S.S., Burov S.A., Asratyan S.A. Monitoring of intracranial pressure in patients with massive ischemic stroke. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015. 60(3). 39-43. in Russian.

5. Zadvornov A.A., Grigoriev E.V. Extracerebral manifestations of acute cerebral insufficiency in patients in critical condition. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022. 7(3). 64-73. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-64-73>. in Russian.
6. Shatalov V.I., Schegolev A.V., Gritsay A.N., Afonchikov V.S. Neurogenic pulmonary edema. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2018. 15(1). 55-62. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-1-55-62>. in Russian.
7. Belkin A.A., Gromov V.S., Levit A.L., Malkova O.G., Shilko Yu.V., Chernyshev S.D., Ageev A.N. Cerebrocardial syndrome. Differential diagnosis and treatment. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012. (4). 81-86. in Russian.
8. Popugaev K.A., Lubnin A.Yu., Zabelin M.V., Samoylov A.S. Autonomic nervous system and its imbalance in neuro intensive care unit. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016. 61(2). 137-142. DOI 10.18821/0201-7563-2016-61-2-137-142. in Russian.
9. Mrozek S., Gobin J., Constantin J.M., Fourcade O., Geeraerts T. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020. 39(4). 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.06.016>
10. Leontiev M.A., Vodova A.B., Kravchuk S.V. The value of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020. 17(5). 80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86. in Russian.
11. Gorbachev V.I., Bragina N.V. Blood-brain barrier from the point of view of anesthesiologist. Review. Part 2. *Annals of Critical Care*. 2020. 3. 46–55. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55. in Russian.
12. Kostenko V.A., Skorodumova E.A., Obrezan A.G., Alexandrov M.V., Cherny V.S., Fedorov A.N. Polyorganic dysfunction and systemic inflammation in acute decompensation of heart failure – mutual influence on clinical course and prognosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015. 1(49). 54-57. in Russian.
13. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016. 13(4). 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>. in Russian.
14. Kolosunin I.A., Rodin O.V., Kozlov S.A., Bazina K. A., Morozov M.V. Promising directions in the treatment of sepsis literature review. *Ural Medical Journal*. 2019. 12(180). 102-109. doi: 10.25694/URMJ.2019.12.21. in Russian.
15. Yarilin A.A. *Immunology: textbook*. Moscow, Geotar-Media. Publ., 2010. 752 p. in Russian.
16. *Immunology*, 7th ed. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I., ed. Mosby, 2006. 544 pp.
17. Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Morozov S.A., Ostanin A.A. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Medical Immunology*. 2018. 20(1). 19-34. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>. in Russian.
18. Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Casula M., Carbone F., Dallegri F., Montecucco F. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 25. 17(12). 1967. doi: 10.3390/ijms17121967
19. Mukhamadeeva N.R., Kachemaeva O.V., Buzaev I.V., Galimova R.M., Yusupova I.I., Zagidullin Sh.Z., Zagidullin N.Sh. Serum Biomarkers for Brain Injury. *Nervnye bolezni*. 2022. 1. 3-11. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12406. in Russian.
20. Evzelman M.A., Mityaeva E.V., Lashkhiia I.B., Kamchatnov P.R. Acute cerebral ischemia and inflammation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019. 119(12-2). 73-80. <https://doi.org/10.17116/jnevro.201911912273>. in Russian.
21. Gusev E.Yu. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural Medical Journal*. 2014. 1(115). 113-121. in Russian.
22. Mudrov V.A. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021. 1. 148-153. doi:10.52485/19986173_2021_1_148. in Russian.

23. Marinović T., Bašić S., Romić D., Nevajda B., Đerek L., Maraković J., Raguž M. Dynamics of inflammatory factors expression in ischemic brain tissue injury. *Neurol Int.* 2019. 11(4). 8282. doi:10.4081/ni.2019.8282
24. Sergeeva S.P., Savin A.A., Breslavich I.D., Litvitsky P.F., Arkhipov V.V. The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018. 10(3). 29–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-29-35>. in Russian.
25. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., Lowe G., Rumley A., Sandercock P., Wardlaw J., Dennis M., Sudlow C. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med.* 2009. 6(9). e1000145. doi:10.1371/journal.pmed.1000145
26. Park S.Y., Kim J., Kim O.J., Kim J.K., Song J., Shin D.A., Oh S.H. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study. *Crit Care.* 2013. 17(2). R45. doi:10.1186/cc12564
27. Worthmann H., Tryc A.B., Dirks M., Schuppner R., Brand K., Klawonn F., Lichtinghagen R., Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation.* 2015. 12. 13. doi:10.1186/s12974-014-0231-2
28. Wang C., Gao L., Zhang Z.G., Li Y.Q., Yang Y.L., Chang T., Zheng L.L., Zhang X.Y., Man M.H., Li L.H. Procalcitonin Is a Stronger Predictor of Long-Term Functional Outcome and Mortality than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol.* 2016. 53(3). 1509-1517. doi:10.1007/s12035-015-9112-7
29. Deng W.J., Shen R.L., Li M., Teng J.F. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients. *Cell Mol Neurobiol.* 2015. 35(3). 355-361. doi:10.1007/s10571-014-0131-0
30. Li Y.M., Liu X.Y. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2015. 352(1-2). 68-73. doi:10.1016/j.jns.2015.03.032
31. Sun W., Wang S., Nan S. The Prognostic Determinant of Interleukin-10 in Patients with Acute Ischemic Stroke: An Analysis from the Perspective of Disease Management. *Dis Markers.* 2021. 2021. 6423244. doi:10.1155/2021/6423244
32. Wunder C., Eichelbrönnner O., Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res.* 2004. 53(4). 158-163. doi:10.1007/s00011-003-1239-3
33. Jones M., Hanison J., Apreutesei R. et al. Serum interleukin-6 and interleukin-10 responses in patients after major trauma: a prospective observational two centre study. Preprint (Version 2) available at Research Square. Accessed December 6, 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1619278/v2>
34. Shimazui T., Nakada T.A., Yazaki M., et al. Blood Interleukin-6 Levels Predict Multiple Organ Dysfunction in Critically Ill Patients. *Shock.* 2021. 55(6). 790-795. doi:10.1097/SHK.0000000000001678
35. Picod A., Morisson L., de Roquetaillade C., et al. Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study. *Front Immunol.* 2022. 13. 868348. doi:10.3389/fimmu.2022.868348
36. Ishikawa S., Teshima Y., Otsubo H., et al. Risk prediction of biomarkers for early multiple organ dysfunction in critically ill patients. *BMC Emerg Med.* 2021. 21(1). 132. doi:10.1186/s12873-021-00534-z
37. Thao P.T.N., Tra T.T., Son N.T., Wada K. Reduction in the IL-6 level at 24 h after admission to the intensive care unit is a survival predictor for Vietnamese patients with sepsis and septic shock: a prospective study. *BMC Emerg Med.* 2018. 18(1). 39. doi:10.1186/s12873-018-0191-4