

Роль системного воспаления в патогенезе геморрагического инсульта в условиях наличия или отсутствия эффективного мозгового кровотока

© П.Ю. БОЧКАРЕВ^{1,2}, О.В. БЕРДЮГИНА¹, В.С. ЖИДКОВА¹, Т.Э. ЗУБОВА¹, Е.Ю. ГУСЕВ¹

¹ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление вероятности развития системного воспаления (СВ) как общепатологического процесса при тяжелом геморрагическом внутримозговом инсульте с развитием и без феномена неэффективного кровотока головного мозга.

Материал и методы. Обследованы три группы: 1) 89 доноров крови (контроль), 2) 15 пациентов с тяжелым геморрагическим инсультом без феномена неэффективного кровотока мозга; 3) 26 пациентов с тяжелым геморрагическим инсультом с неэффективным кровотоком головного мозга. Неэффективное кровообращение головного мозга регистрировалось на основании данных транскраниальной доплерографии, 87% пациентов имели клинические признаки смерти мозга. Все пациенты в группах с геморрагическим инсультом по данным шкалы Sepsis-related Organ Failure имели признаки полиорганной дисфункции, они все получали интенсивную терапию. Для верификации системного воспаления использовали интегральную шкалу на основе определения в плазме крови концентрации цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), прокальцитонина, кортизола, D-димеров, миоглобина, тропонина I.

Результаты. Установлено наличие системного воспаления или пограничного состояния (пред-СВ) у всех пациентов второй группы при исследовании как на 1—3-и сутки от начала манифестации геморрагического инсульта, так и на 5—8-е сутки. Напротив, в третьей группе признаков СВ на 1—3-и сутки не отмечалось, а на 5—8-е сутки признаки СВ и пред-СВ фиксировались только у 18,2% пациентов. По-видимому, причиной этих различий является блокада поступления в кровоток из поврежденного мозга продуктов тканевого распада и провоспалительных факторов в третьей группе.

Ключевые слова: системное воспаление, геморрагический инсульт, полиорганная недостаточность, цитокины, прокальцитонин.

Информация об авторах:

Бочкарев П.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9976-3985>

Бердюгина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3479-9730>

Жидкова В.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1647-8984>

Зубова Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0003-2438-3483>

Гусев Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7145-2376>

Автор, ответственный за переписку: Бердюгина О.В. — e-mail: berolga73@rambler.ru

Как цитировать:

Бочкарев П.Ю., Бердюгина О.В., Жидкова В.С., Зубов Т.Э., Гусев Е.Ю. Роль системного воспаления в патогенезе геморрагического инсульта в условиях наличия или отсутствия эффективного мозгового кровотока. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8 вып. 2):24–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008224>

The role of systemic inflammation in the pathogenesis of hemorrhagic stroke in the presence or absence of effective brain blood flow

© P.Y. BOCHKAREV^{1,2}, O.V. BERDYUGINA¹, V.S. ZHIDKOVA¹, T.E. ZUBOVA¹, E.Y. GUSEV¹

¹Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

²Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Objective. To identify the likelihood of developing systemic inflammation (SI) as a general pathological process in severe haemorrhagic intracerebral stroke with and without the phenomenon of ineffective cerebral blood flow.

Material and method. Three groups were examined: 1) 89 blood donors (controls), 2) 15 patients with severe haemorrhagic stroke without the phenomenon of ineffective brain blood flow; 3) 26 patients with severe haemorrhagic stroke with ineffective cerebral blood flow. Ineffective cerebral blood circulation was recorded on the basis of transcranial Doppler ultrasound data; 87% of patients had clinical signs of brain death. All patients in the groups with haemorrhagic stroke had signs of multiple organ dysfunction according to the Sepsis-related Organ Failure scale, all of them received intensive care. An integrated scale based on the determination of plasma concentrations of cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), procalcitonin, cortisol, D-dimers, myoglobin, troponin I was used to verify systemic inflammation.

Results and conclusion. Systemic inflammation or borderline state (pre-SI) was identified in all patients of the second group both on 1—3 days from the onset of haemorrhagic stroke, and on 5—8 days. On the contrary, in the third group, there were no signs of SI on 1—3 days. On 5—8 days, signs of SI and pre-SI were recorded only in 18.2% of patients. Apparently, the reason for these differences is the blockade of the passage of tissue decay products and other pro-inflammatory factors into the bloodstream from the damaged brain in the third group.

Keywords: systemic inflammation, haemorrhagic stroke, multiple organ failure, cytokines, procalcitonin.

Information about authors:

Bochkarev P.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-9976-3985>

Berdyugina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3479-9730>

Zhidkova V.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1647-8984>

Zubova T.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2438-3483>

Gusev E.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-7145-2376>

Corresponding author: Berdyugina O.V. — e-mail: berolga73@rambler.ru

To cite this article:

Bochkarev PY, Berdyugina OV, Zhidkova VS, Zubova TE, Gusev EY. The role of systemic inflammation in the pathogenesis of hemorrhagic stroke in the presence or absence of effective brain blood flow. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8 vyp 2):24—29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008224>

Инсульт является одной из основных причин смерти и инвалидности в развитых странах [1]. При этом спонтанное нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (ВМК), как правило, имеет худший прогноз, чем ишемический инсульт [2]. Патогенез ВМК включает местные и системные составляющие воспалительного процесса [3, 4]. К системным изменениям могут привести поступление в кровоток продуктов провоспалительного тканевого стресса и тканевого распада. Системный воспалительный ответ (SIR — systemic inflammatory response) может выступать как в качестве системной составляющей классического воспаления (в этом случае SIR имеет, как правило, протективное значение), так и собственно системного воспаления (СВ) — общепатологического процесса, являющегося патогенетической основой системных микроциркуляторных расстройств и шокогенных состояний [5]. Купирование системных проявлений воспалительного процесса может стать самостоятельным направлением патогенетической терапии ИСН [6]. Когда при ИСН внутримозговое давление превышает среднее артериальное давление на уровне бифуркации сонных артерий, возникает феномен неэффективного мозгового кровотока (НЭМК) [7]. Пролонгация НЭМК может привести к появлению клинических симптомов смерти мозга (СМ), включая апноэ, арефлексию черепных нервов, невосприимчивость к окружающим раздражителям [7]. В настоящее время ВМК рассматривается как основная причина СМ, а пациенты с СМ могут выступать типичными донорами органов при их трансплантации [8].

Цель исследования — выявить вероятность развития СВ как общепатологического процесса при тяжелом геморрагическом внутримозговом инсульте с развитием и без развития НЭМК.

Материал и методы

Пациенты. В работе исследовались три основные группы: №1 — контроль (доноры крови, $n=89$, средний возраст $33,8\pm 1,1$ года, 55,1% мужчин); №2 — пациенты с ВМК без признаков НЭМК, $n=15$ (на 5—8-е сутки), средний возраст $42,8\pm 3,2$ года, 53,3% мужчин, 28-суточ-

ная летальность 60%; №3 — пациенты с ВМК и с НЭМК (на основе результатов транскраниальной доплерографии), $n=26$ (на 5—8-е сутки), средний возраст $47,4\pm 2,1$ года, 56,5% мужчин, летальность 95,7%, у 87% были верифицированы клинические признаки СМ. Обе группы с ВМК обследовали дважды: на 1—3-и сутки после начала манифестации ВМК (№2А и №3А) и через 5—8 сут (№2Б и №3Б). У 3 пациентов с НЭМК на 1—3-и сутки (группа №2Б), кровоснабжение мозга возобновилось на 5—8-е сутки (они перешли в группу №3А). **Критерии включения** в ВМК (№2 и №3) — наличие тяжелого внутримозгового ВМК (МКБ-10: 161.0, 161.5, 161.6, 161.8). Тяжесть ВМК определялась наличием синдрома острой церебральной недостаточности и комы (шкала комы Глазго ≤ 5 баллов), а также развитием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) в 1-е сутки после манифестации ВМК с необходимостью проведения интенсивной терапии, включая искусственную вентиляцию легких, у всех пациентов. Наличие ПОН регистрировали на основании данных шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), а именно SOFA ≥ 2 баллов, при изменениях в двух органных системах и более. Первичное сосудистое поражение головного мозга с развитием вентрикулярного и/или паренхиматозного кровоизлияния верифицировали по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. **Критерии невключения** — наличие септических осложнений ВМК в период проведения исследования и острых инфекционных заболеваний при манифестации ВМК. Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 г., пересмотренной в 2013 г. Этическое одобрение было получено из ИИФ УрО РАН и ОКБ №1 Екатеринбурга, информированное согласие получено по всем предметам, набранным для исследования.

1. Материалы исследования. Исследовалась цитратная плазма крови пациентов, в которой определяли концентрацию 4 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), прокальцитонина (PCT), кортизола, миокардспецифичного тропонина I, миоглобина, D-димеров иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Лазурит («Дупех», США). Для верификации СВ использовали интеграль-

Таблица 1. Расчет интегральных показателей системного воспалительного ответа — шкалы-КР и -УР

Table 1. Calculation of integral indicators of the systemic inflammatory response — scales-CR and scales-RL

Показатель	Значения нормы ¹	Индивидуальные индексы реактивности (ИИР)						
		0	1	2	3	4	5	6
IL-6, пг/мл	≤5	≤5	≤10	≤40	≤200	≤1000	>1000	Нет
IL-10, пг/мл	≤10	≤10	Нет	≤20	≤50	≤200	≤1000	>1000
IL-8, пг/мл	≤10	≤10	≤25	≤100	≤500	≤2500	>250	Нет
PCT, нг/мл	≤0,2	≤0,5	≤2	≤10	≤100	≤100	Нет	Нет
TNF-α, пг/мл	≤8	≤8	≤16	≤40	≤160	≤800	>800	Нет

Примечание. Значения шкалы-КР (коэффициента реактивности) в баллах — суммация трех наибольших значений ИИР из пяти (пригодна для межгруппового анализа выраженности SIR). Значения шкалы уровней системной реактивности (УР) для индивидуальной оценки выраженности системного воспалительного ответа у конкретных пациентов: УР-0 (КР от 0 до 1 балла), УР-1 (КР 2—4 балла), УР-2 (КР 5—7 баллов), УР-3 (КР 8—10 баллов), УР-4 (КР 11—13 баллов), УР-5 (КР 14—16 баллов). ¹ — для используемого метода.

Note. The values of the scale — CR (reactivity coefficient) in points — the summation of the three highest values of the RI out of five (suitable for intergroup analysis of the severity of SIR). The values of the scale of levels of systemic reactivity (RL) for an individual assessment of the severity of the systemic inflammatory response in specific patients: RL-0 (CR from 0 to 1 point), RL-1 (CR 2—4 points), RL-2 (CR 5—7 points), RL-3 (CR 8—10 points), RL-4 (CR 11—13 points), RL-5 (CR 14—16 points). ¹ — for the method used. CR — reactivity coefficient, RL — level of systemic reactivity, RI — individual reactivity indices, PCT — procalcitonin, SIR — systemic inflammatory response.

ную шкалу-СВ (0—9 баллов) [9]: значения ≥5 баллам подтверждают наличие СВ, а 3—4 балла соответствуют зоне неопределенности (пред-СВ). Шкала-СВ включает в себя более частную шкалу полуколичественной оценки SIR, а именно шкалу уровней системной реактивности (шкала-УР, 0—5 баллов), на основе определения в плазме крови концентраций IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, PCT (табл. 1) [10]. В настоящее время PCT широко используется в качестве дополнительного критерия сепсиса, но этот показатель неспецифичен к инфекции [10] и может использоваться для оценки SIR неинфекционной природы, включая ИСН [11]. Для расчета шкалы-СВ к значениям шкалы-УР прибавляли наличие дополнительных феноменов СВ (по 1 баллу за каждый): 1) наличие дистресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (критерий — концентрация кортизола >1380 нмоль/л или <100 нмоль/л, норма 50—690 нмоль/л); 2) наличие внутрисосудистой коагуляции крови (стандартный критерий шкалы-СВ — концентрация D-димеров >500 нг/мл, норма <250 нг/мл), что позволяет анализировать феномен микротромбообразования (феномен ДВС), являющийся одним из признаков СВ. Некоторые дополнительные критерии ДВС синдрома (фибриноген крови, протромбиновое время) определялись только у отдельных пациентов. 3) ПОН (по данным шкалы SOFA этот феномен был в наличии у всех пациентов ИСН по критерию включения); 4) наличие феномена тканевого повреждения (критерий — концентрация миоглобина >800 нг/мл, норма ≤25 нг/мл и/или концентрация тропонина I ≥0,2 нг/мл при отсутствии признаков инфаркта миокарда, норма <0,05 нг/мл). Таким образом, все показатели шкалы-СВ (кроме ПОН) определялись стандартным иммуноферментным методом. При этом шкала-СВ и шкала-УР больше предназначены для оценки вероятности развития СВ у отдельных пациентов и частотного анализа УР, СВ и пред-СВ при межгрупповом сравнении. Для иных статистических межгрупповых различий в выраженности SIR использовалась шкала-КР (коэффициента реактивности) (0—16 баллов), которая является более детальной производной шкалы-УР (см. табл. 1). Статистические исследования проводили с использованием программы Statistica v.6.0 («StatSoft Inc.», США). Распределение данных в группах в целом не было нормальным (согласно соблюдения критерия Шапиро—Уилка, провер-

ки на симметрию и эксцесс), поэтому в работе использовались непараметрические методы оценки и представления данных (табл. 2).

Результаты

По большинству эмпирических показателей СВ пациенты с ИСН отличаются от контрольной группы (табл. 2). В существенно меньшей степени это касается группы ВМК с НЭМК на 1—3-и сутки (группа №3А), у которой признаки SIR и показатели других феноменов СВ (кроме ПОН) выражены незначительно. Более принципиальное значение, по нашему мнению, имеет анализ интегральных и частотных показателей, представленный в табл. 3. Этот анализ позволяет дать целостную оценку патогенетической роли СВ в рассматриваемых группах. Так, в группах ВМК без НЭМК все пациенты находятся в зоне СВ или пред-СВ. При этом на 5—8-е сутки исследования признаки СВ (шкала-СВ ≥5 баллов) выявляются у 2/3 пациентов. Можно также отметить, что в этих группах признаки коагулопатии (концентрация D-димеров >500 нг/мл) выявляются в 100%. Напротив, у пациентов ВМК с НЭМК признаки СВ и пред-СВ на 1—3-и сутки не регистрируются, а на 5—8-е сутки — выявляются только в 9,1% для каждого из них (см. табл. 3). Также у этих пациентов не регистрируются признаки коагулопатии на 1—3-и сутки, а на 5—8-е сутки — только у 9,1%.

Обсуждение

В своих предыдущих публикациях мы обосновывали ключевую роль системного воспаления в патогенезе критических состояний и летальных исходов при сепсисе, острой травме, массивной акушерской кровопотере и некоторых других критических состояниях человека [5, 9, 10]. При этом вероятность развития СВ максимальна в 1-е сутки нахождения в палатах интенсивной терапии, а на 5—8-е сутки эта вероятность снижается, но критичность для жизни развития СВ в эти сроки возрастает. Отличительной особенностью развития СВ при ВМК без НЭМК является повышенная вероятность развития СВ в более поздние сроки (на 5—8-е сутки), а также низкая вероятность гиперергического развития SIR (УР 4—5 бал-

Таблица 2. Данные статистического анализа межгрупповых различий исследуемых показателей СВ

Table 2. Data from a statistical analysis of intergroup differences in the studied indicators of systemic inflammation

Показатель	Донор крови (№1)	ВМК без НЭМК		ВМК с НЭМК	
		1—3-и сутки (№2А)	5—8-е сутки (№2В)	1—3-и сутки (№3А)	5—8-е сутки (№3В)
SOFA, баллы	0 (0—0)	9,00 (7,00—11,25) p _{k-w} <0,00001 (№1)	9,00 (8,00—10,00) p _{k-w} <0,00001 (№1)	10,00 (9,00—11,00) p _{k-w} <0,00001 (№1)	11,00 (10,00—12,00) p _{k-w} <0,00001 (№1)
Миоглобин, нг/мл	7,74 (5,61—13,28)	77,90 (63,60—101,85) p _{k-w} <0,00001 (№1)	115,65 (58,43—169,20) p _{k-w} <0,00001 (№1)	16,15 (13,88—19,15) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	18,05 (14,50—26,75) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№3А) p _{w-w} <0,0011 (№2В)
D-димеры, нг/мл	11,54 (4,94—30,28)	1110,0 (794,0—1903,5) p _{k-w} <0,00001 (№1)	2581,5 (1394,0—3433,3) p _{k-w} <0,00001 (№1)	75,0 (42,50—91,75) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	105,0 (31,50—216,25) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№3А) p _{w-w} <0,000002 (№2В)
IL-6, пг/мл	0,80 (0,45—1,36)	12,30 (4,95—95,60) p _{k-w} <0,00001 (№1)	125,85 (19,23—241,20) p _{k-w} <0,00001 (№1)	1,40 (1,20—1,50) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	6,25 (2,20—12,28) p _{k-w} <0,00001 (с №1) p _{k-w} <0,0003 (№3А) p _w <0,001 (№3А) p _{w-w} <0,013 (№2А)
IL-10, пг/мл	0,57 (0,00—2,20)	4,50 (1,80—5,70) p _{k-w} <0,0004 (№1)	3,85 (1,88—4,60) p _{k-w} <0,00001 (№1)	1,75 (0,63—4,30) p _{k-w} <0,005 (№1)	0,70 (0,23—4,68)
IL-8, пг/мл	1,72 (1,35—2,38)	31,50 (20,45—52,05) p _{k-w} <0,00001 (№1)	61,70 (20,03—257,65) p _{k-w} <0,00001 (№1)	3,00 (2,90—3,18) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	6,70 (3,53—37,28) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,0012 (№3А) p _w <0,0001 (№3А) p _{w-w} <0,013 (№2В)
PCT, нг/мл	0,03 (0,02—0,03)	0,89 (0,20—2,35) p _{k-w} <0,00001 (№1)	1,22 (0,37—4,02) p _{k-w} <0,00001 (№1)	0,10 (0,10—0,11) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	0,11 (0,10—0,16) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,0001 (№3А)
TNF-α, пг/мл	0,00 (0,00—0,36)	2,27 (1,63—4,88) p _{k-w} <0,00001 (№1)	8,19 (2,90—13,09) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _w <0,026 (№2А)	1,34 (0,93—1,54) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,0029 (№2А)	1,54 (1,27—1,87) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{w-w} <0,013 (№2В)
Кортизол, нмоль/л	358,3 (278,2—450,1)	1320,0 (499,5—1497,5) p _{k-w} <0,0001 (№1)	1186,0 (504,0—1528,0) p _{k-w} <0,0013 (№1)	564,5 (534,8—574,8) p _{k-w} <0,00001 (№1)	565,5 (542,8—870,5) p _{k-w} <0,0001 (№1) p _w <0,012 (№3А)
Тропонин I, нг/мл	0,00 (0,00—0,00)	0,06 (0,02—0,08) p _{k-w} <0,00001 (№1)	0,06 (0,00—0,22) p _{k-w} <0,00001 (№1)	0,00 (0,00—0,00) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	0,00 (0,00—0,00) p _{k-w} <0,0045 (№3А)
КР, баллы	0,00 (0,00—0,00)	5,00 (3,00—7,00) p _{k-w} <0,00001 (№1)	7,00 (5,00—9,00) p _{k-w} <0,00001 (№1)	0,00 (0,00—0,00) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	1,00 (0,00—2,75) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,0001 (№3А) p _w <0,003 (№3А)
СВ, баллы	0,00 (0,00—0,00)	4,00 (3,00—5,00) p _{k-w} <0,00001 (№1)	5,00 (4,00—6,00) p _{k-w} <0,00001 (№1)	1,00 (1,00—1,00) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№2А)	1,00 (1,00—2,00) p _{k-w} <0,00001 (№1) p _{k-w} <0,00001 (№3А) p _w <0,018 (№3А) p _{w-w} <0,013 (№2В)

Примечание. ВМК без/с НЭМК – геморрагический инсульт без/с неэффективным кровоснабжением мозга, в скобках номера групп – указаны при достоверности отличий между соответствующими группами. Данные представлены в формате Me (Q₂₅–Q₇₅) – медиана и межквартильный размах.

Уровень значимости: p_{k-w} (Kruskal–Wallis one-way analysis of variance) p<0,017 (между тремя несвязанными группами – 1/2А/3А и 1/2В/3В)

p_w (Wilcoxon signed-rank test) p<0,05 (между связанными группами в различные сроки наблюдения – 2А/2В и 3А/3В)

p_{w-w} (Wald-Wolfowitz test) p<0,05 (парно между несвязанными группами в одни и те же сроки наблюдения – 2А/3А и 2В/3В)

Note. ICH without / with inefficient brain blood flow - hemorrhagic stroke without / with poor blood supply to the brain, group numbers are indicated in parentheses if there are significant differences between the respective groups. The data are presented in the format: Me (Q₂₅-Q₇₅) - median and interquartile range.

Significance level: p_{k-w} (Kruskal-Wallis one-way analysis of variance) p<0,017 (between three unrelated groups - 1/2A/3A and 1/2B/3B)

p_w (Wilcoxon signed-rank test) p<0,05 (between related groups at different observation times – 2A/2B and 3A/3B)

p_{w-w} (Wald-Wolfowitz test) p<0,05 (pairwise between unrelated groups at the same observation time – 2A/3A and 2B/3B)

ICH – intracerebral hemorrhage

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

лов). Напротив, вклад СВ в критичность состояния у пациентов с ВМК с НЭМК на 1—3-и сутки процесса, по нашим критериям, не отмечается, а на 5—8-е — регистрируется только у небольшой части пациентов. Дать однозначный ответ на вопрос, в чем причина этих очевидных различий между группами без НЭМК и с НЭМК, в настоящее

время нельзя. Однако наш многолетний опыт изучения проблемы СВ как общепатологического процесса позволяет прийти к следующему предварительному заключению. Развитие СВ связано с поступлением в кровотоки существенных количеств микробных антигенов, продуктов тканевого распада, некоторых иных флогогенных факто-

Таблица 3. Частотный анализ (в %) критериев СВ в исследуемых группах пациентов

Table 3. Frequency analysis of criteria for systemic inflammation in the studied groups of patients (in%)

Показатель	Донор (№1)	ВМК без НЭМК		ВМК с НЭМК	
		1—3-и сутки (№2А)	5—8-е сутки (№2В)	1—3-и сутки (№3А)	5—8-е сутки (№3В)
УР-0	98,9	0 (№1, №3А, №3В)	0 (№1, №3А, №3В)	100 (№2А, №2В)	68,2 (№1, №2А, №2В)
УР-1	1,1	45,5 (№1, №3А)	8,3	0 (№2А)	9,1 (№1)
УР-2	0	45,5 (№1, №3А)	58,3 (№1 №3В)	0 (№2А, №2В, №3В)	18,2 (№1, №2В, №3А)
УР-3	0	9,1 (№1)	25,0 (№1, №3А)	0 (№2В)	4,5
УР-4	0	0	8,3 (№1)	0	0
УР-5	0	0	0	0	0
ПОН	0	100 (№1)	100 (№1)	100 (№1)	100 (№1)
Тропонин I >0,2 нг/мл	0	18,2 (№1, №3А)	33,3 (№1, №3А, №3В)	0 (№2А, №2В)	4,5 (№2В)
Миоглобин >800 нг/мл	0	0	0	0	0
Кортизол >1380 или <100 нмоль/л	0	45,5 (№1, №3А, №3В)	33,3 (№1, №3А)	0 (№2А, №2В)	9,1 (№1, №2А)
D-димеры >500 нг/мл	0	100 (№1, №3А, №3В)	100 (№1, №3А, №3В)	0 (№2А, №2В)	9,1 (№1, №2А, №2В)
Пре-СВ (3—4 балла шкалы-СВ)	0	63,6 (№1, №3А, №3В)	33,3 (№1, №3А)	0 (№2А, №2В)	9,1 (№1, №2А)
СВ (≥5 баллов шкалы-СВ)	0	36,4 (№1, №3А, №3В)	66,7 (№1, №3А, №3В)	0 (№2А, №2В)	9,1 (№1, №2А, №2В)

Примечание. В скобках указаны группы, достоверно отличающиеся от соответствующей группы по критерию χ^2 ($p < 0,05$).

Note. Groups in parentheses indicate significant differences in the criterion from the corresponding group χ^2 ($p < 0,05$). MOF – multiple organ failure, SI – systemic inflammation.

ров или с изменением ключевых для развития клеточно-го стресса параметров гомеостаза, например выраженной гипоксией или гиповолемией в системе кровообращения [5]. По-видимому, у пациентов с НЭМК более важное значение для индукции СВ имеет замедление или даже блокада поступления продуктов тканевого распада из мозга, а не выпадение функций этого органа. Именно блокадой поступления продуктов тканевого распада можно объяснить невыраженность коагулопатии у этих пациентов. В тех 3 случаях, когда перфузия мозга возобновилась на 5—8-е сутки, были зафиксированы критерии СВ (шкала-СВ ≥5 баллов) и очевидные признаки коагулопатии (концентрация D-димеров >1000 нг/мл). Наверное, именно низкая вероятность развития СВ позволяет использовать органы пациентов с СМ для их трансплантации, поскольку одними из проявлений СВ являются нарушение микроциркуляции и повреждение практически всех жизненно важных внутренних органов.

Выводы

1. Критические состояния при тяжелом ВМК обусловлены СВ или пограничными состояниями этого процесса.
2. В условиях отсутствия эффективного кровоснабжения мозга СВ при этих заболеваниях практически не развивается на 1—3-и сутки от возникновения геморрагического инсульта, а на 5—8-е сутки СВ и коагулопатия регистрируются только у отдельных пациентов.

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер НИОКТР №АААА-А18-118020590108-7). Источник финансирования не определяет структуру исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, а также принятие решения опубликовать полученные результаты.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shavelle RM, Brooks JC, Strauss DJ, Turner-Stokes L Life Expectancy after Stroke Based On Age, Sex, and Rankin Grade of Disability: A Synthesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104450. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104450>
2. Weimar C, Kleine-Borgmann J. Epidemiology, Prognosis and Prevention of Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Curr Pharm Des.* 2017;23(15):2193-2196. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161027152234>
3. Askenase MH, Sansing LH. Stages of the Inflammatory Response in Pathology and Tissue Repair after Intracerebral Hemorrhage. *Semin Neurol.* 2016;36(3):288-297. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582132>
4. Xiao M, Li Q, Feng H, Zhang L, Chen Y Neural Vascular Mechanism for the Cerebral Blood Flow Autoregulation after Hemorrhagic Stroke. *Neural Plast.* 2017;5819514. <https://doi.org/10.1155/2017/5819514>
5. Gusev EY, Zotova NV. Cellular Stress and General Pathological Processes. *Current Pharmaceutical Design.* 2019;25(3):251-297. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190319114641>
6. Saand AR, Yu F, Chen J, Chou SH. Systemic inflammation in hemorrhagic strokes — A novel neurological sign and therapeutic target? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(6):959-988. <https://doi.org/10.1177/0271678X19841443>
7. Robbins NM, Bernat JL. Practice Current: When do you order ancillary tests to determine brain death? *Neurol Clin Pract.* 2018;8(3):266-274. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000473>
8. Hong JW, Chung SW, Ahn SJ, Lee WJ, Lew DH, Kim YO. Arch Plast Surg. Analysis of factors involved in brain-death donor processing for face transplantation in Korea: How much time is available from brain death to transplantation? *Arch Plast Surg.* 2019;46(5):405-413. <https://doi.org/10.5999/aps.2019.00150>
9. Zotova NV, Chereshev VA, Gusev EY. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0155138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155138>
10. Zotova NV, Zhuravleva YV, Zubova TE, Gusev EY. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen Physiol Biophys.* 2020;39(1):13-26. https://doi.org/10.4149/gpb_2019043
11. Halvorson K, Shah S, Fehnel C, Thompson B, Stevenson Potter N, Levy M, Wendell L. Procalcitonin is a Poor Predictor of Non-Infectious Fever in the Neurocritical Care Unit. *Neurocrit Care.* 2017;27(2):237-241. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0337-8>

Поступила 18.03.2020

Received 18.03.2020

Принята к печати 31.03.2020

Accepted 31.03.2020