

Иммунный статус при хроническом критическом состоянии. Систематический обзор

Л.Б. Берикашвили^{1,2,*}, А.В. Гейзе¹,
Р.А. Корнелюк¹, Г.П. Плотников¹

- ¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия
² НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: В настоящее время наблюдается увеличение количества пациентов, которые классифицируются как пациенты с хроническим критическим состоянием. Основной причиной данного явления представляется то, что в результате внедрения более современных подходов лечения пациентов снизилась госпитальная летальность, и часть выживших пациентов переходит в категорию пациентов с хроническим критическим состоянием. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Целью настоящего обзора является изучение показателей иммунного статуса пациентов с хроническим критическим состоянием. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Для поиска статей использованы международные базы данных PubMed и Google Scholar. Использованы запросы: «chronically critically ill patients AND immune», «chronic critical illness AND immune», «persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome AND immune». Поиск ограничен статьями, опубликованными в период с 2012 г. по август 2022 г. Критерии включения: (1) пациенты, которым диагностировано хроническое критическое состояние (ХКС) или синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (ПИКС); (2) группами сравнения являются хотя бы одна из указанных — пациенты с быстрым восстановлением, здоровые добровольцы; (3) конечными точками исследования являются показатели иммунитета, воспаления и катаболизма; (4) оригинальные исследования. Для оценки достоверности результатов проведена оценка риска систематической ошибки для исследований, включенных в анализ. Инструмент оценки систематической ошибки: ROBINS-E (The Risk Of Bias In Non-randomized

Immune status in chronic critical illness: a systematic review

L.B. Berikashvili^{1,2,*}, A.V. Geize¹,
R.A. Kornelyuk¹, G.P. Plotnikov¹

- ¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia
² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Currently, there is an increase in the number of patients who are classified as chronically critically ill patients. **OBJECTIVE:** The review is aimed at studying the indicators of the immune status of chronically critically ill patients. **MATERIALS AND METHODS:** PubMed and Google Scholar were used to identify relevant articles. The following 3 searches were performed: “chronically critically ill patients AND immune”, “chronic critical illness AND immune”, “persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome AND immune”. The literature review was limited from 2012 to August 2022. The inclusion criteria were as follows: (1) patients with chronic critical illness (CCI) or persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS); (2) comparison groups are at least one of the specified — patients undergoing rapid recovery, healthy volunteers; (3) parameters of the immune status, inflammation and catabolism are the study endpoints; (4) original articles. To assess the validity of the results, a risk of bias assessment was performed for each study included in the analysis. The risk of bias in non-randomised studies of exposures (ROBINS-E) tool was used. The Delphi method was executed in two rounds by three researchers to assess bias. **RESULTS:** Chronically critically ill patients with the immunosuppressive status have reduced levels of HLA-DR and ALC and elevated sPD-L1 and IL-10 levels. The results of the studies were rated at ‘high’ and ‘moderate’ risk of reporting bias. Their findings should be considered as low-quality results. **CONCLUSIONS:** Chronic critical illness is a poorly understood condition that periodically occurs in patients in the ICU. The immune status of chronically critically ill patients is a debatable issue,

Studies — of Exposure). Оценка систематической ошибки проводилась по методу Delphi в 2 этапа тремя исследователями. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Пациенты с хроническим критическим состоянием имеют иммуносупрессивный статус, который отражается в сниженном уровне HLA-DR и ALC, на фоне более высоких значений sPD-L1 и IL-10. Результаты изучения иммунного статуса пациента в настоящее время имеют высокий и средний риск систематической ошибки, а потому должны рассматриваться как результаты низкого качества. **ВЫВОДЫ:** Хроническое критическое состояние в настоящее время является малоизученным явлением, с которым периодически сталкиваются врачи отделения реанимации и интенсивной терапии. Вопрос относительно иммунного статуса пациентов с ХКС остается открытым, так как современных данных недостаточно для формирования окончательных выводов. На основании обзора литературы можно утверждать, что требуется дальнейшее проведение проспективных исследований для изучения иммунного статуса пациентов с хроническим критическим состоянием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническое критическое состояние; синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма; иммунный статус

* *Для корреспонденции:* Берикашвили Леван Бондоевич — научный сотрудник лаборатории клинических исследований НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», врач анестезиолог-реаниматолог Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия; e-mail: levan.berikashvili@mail.ru

☑ *Для цитирования:* Берикашвили Л.Б., Гейзе А.В., Корнелюк Р.А., Плотников Г.П. Иммунный статус при хроническом критическом состоянии. Систематический обзор. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;1:133–144. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-133-144>

📧 *Поступила:* 10.09.2022

📄 *Принята к печати:* 03.12.2022

📅 *Published online:* 31.01.2023

as the current data are insufficient to draw a definitive conclusion. Based on the systematic review, further prospective trials are required to study the immune status of chronically critically ill patients.

KEYWORDS: chronic critical illness; persistent inflammation, immunosuppression and catabolism; immune status

* *For correspondence:* Levan B. Berikashvili — Scientific researcher of the department of clinical trials, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, anesthesiologist of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: levan.berikashvili@mail.ru

☑ *For citation:* Berikashvili L.B., Geize A.V., Kornelyuk R.A., Plotnikov G.P. Immune status in chronic critical illness: a systematic review. Annals of Critical Care. 2023;1:133–144. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-133-144>

📧 *Received:* 10.09.2022

📄 *Accepted:* 03.12.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 31.01.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-133-144

Введение

Термин «хроническое критическое состояние» (ХКС) впервые был предложен в 1985 г. [1]. Тем не менее данное состояние до настоящего времени не имеет стандартного определения [2, 3]. Одной из причин отсутствия стандартного определения является невозможность объ-

ективной оценки перехода острой фазы критического состояния в хроническую фазу [2, 4]. Отсутствие возможности объективизации критериев начала хронической фазы критического состояния в настоящее время отражается в наличии множества различных определений ХКС, которые апеллируют к длительности госпитализации или искусственной вентиляции легких [5–17].

В настоящее время наблюдается увеличение количества пациентов, которые классифицируются как пациенты с ХКС [18]. Основной причиной данного явления представляется то, что среди пациентов с сепсисом в результате внедрения более современных подходов лечения пациентов снизилась госпитальная летальность [19–21], и часть выживших пациентов переходит в категорию пациентов с ХКС [22, 23].

Относительно недавно начали появляться данные о том, что эти пациенты имеют неблагоприятные исходы лечения. В частности, было показано, что ХКС является фактором риска летального исхода в течение 1 года после постановки диагноза [24, 25]. Более того, начали появляться работы о патофизиологических изменениях, которые происходят у пациентов с ХКС. Данные изменения описываются как синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (ПИКС). Современные представления о патогенезе ПИКС и ХКС представлены на рис. 1.

Цель исследования — оценка влияния хронического критического состояния на показатели иммунного статуса пациентов.

Материалы и методы

Конечные точки исследования

Первичной и единственной конечной точкой исследования является ответ на вопрос, имеются ли статистически значимые различия показателей иммунного статуса пациентов с ХКС в сравнении с пациентами с быстрым восстановлением.

Поиск исследований

Для поиска статей были использованы международные базы данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы были сформированы 10.08.2022. Для поиска использовались следующие запросы: «chronically critically ill patients AND immune», «chronic critical illness AND immune», «persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome AND immune». Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2012 г.

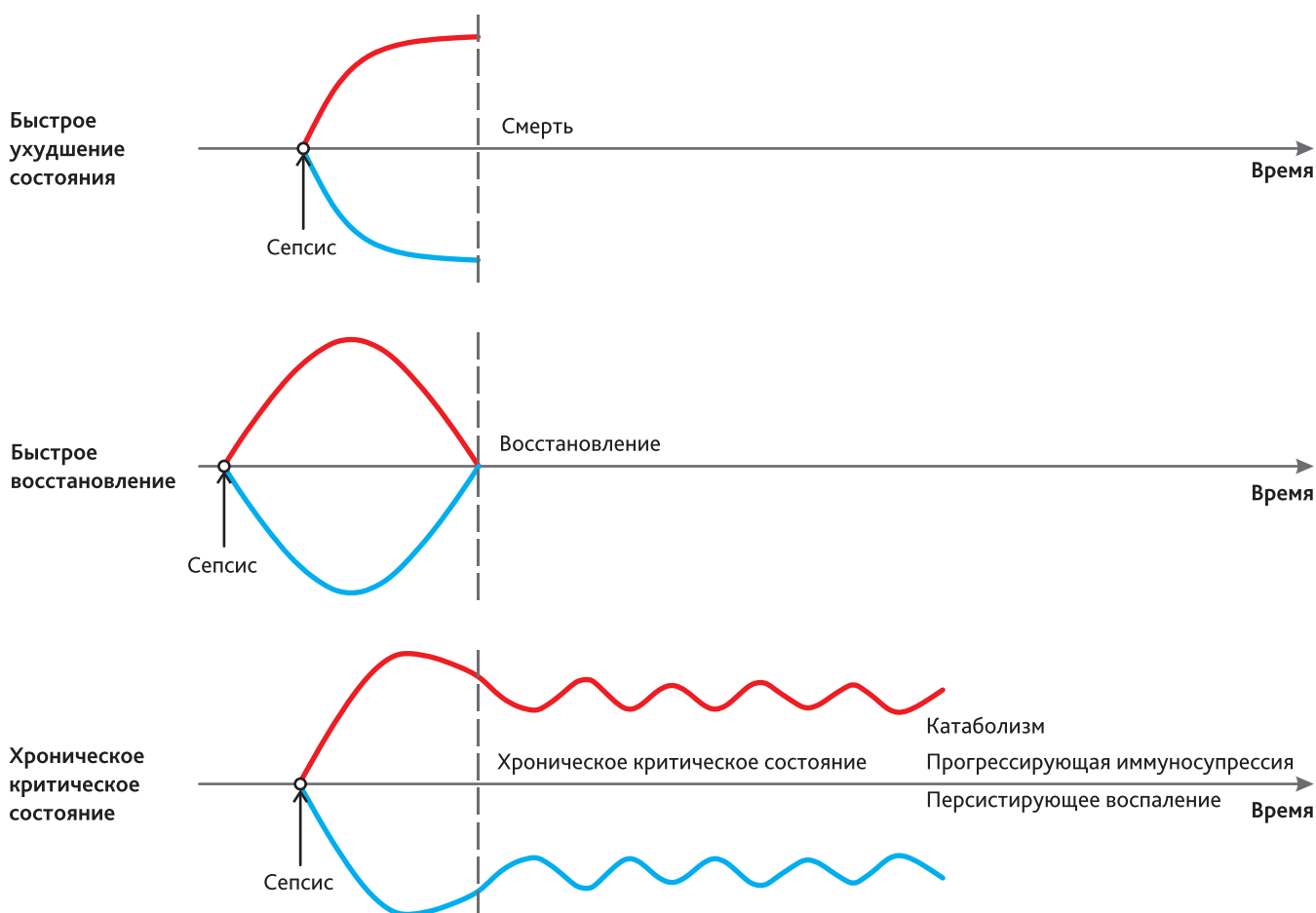


Рис. 1. Современные представления о патогенезе ПИКС и ХКС.

Красная линия — уровень провоспалительных факторов; голубая линия — уровень противовоспалительных факторов.

Fig. 1. Current concepts in the pathogenesis of PICS and CCI

Red line — the level of proinflammatory factors; blue line — the level of antiinflammatory factors.

по август 2022 г. С целью увеличения точности поиска использовался фильтр «adults». Также для поиска статей был применен метод поиска по литературным ссылкам.

Критерии соответствия

Критерии соответствия были сформированы с использованием стратегии PICOS (табл. 1).

Таким образом, в систематический обзор включались статьи, удовлетворяющие следующим критериям включения:

- 1) пациенты, которым диагностировано ХКС/ПИКС;
- 2) группами сравнения являются хотя бы одна из указанных — пациенты с быстрым восстановлением, здоровые добровольцы;
- 3) конечными точками исследования являются показатели иммунитета, воспаления и катаболизма;
- 4) оригинальные исследования.

Последовательность отбора статей

Сформированные поисковые запросы были отправлены трем независимым исследователям, которые провели обзор статей по абстрактам. Статьи, которые вероятно удовлетворяли критериям соответствия, были отобраны в качестве статей для полнотекстового ознакомления. Данные статьи были изучены двумя независимыми исследователями. По итогам полнотекстового ознакомления со статьями были выбраны статьи, полностью удовлетворяющие критериям соответствия и включенные в обзор литературы. Любые разногласия решались путем консенсуса с привлечением дополнительного специалиста.

Оценка риска систематической ошибки

Для оценки достоверности результатов, представленных в статьях, включенных в анализ, была проведена оценка риска систематической ошибки для исследований, включенных в анализ. Инструментом оценки си-

стематической ошибки был выбран ROBINS-E (The Risk Of Bias In Non-randomized Studies — of Exposure) [26].

Оценка систематической ошибки проводилась по методу Delphi в 2 этапа тремя исследователями.

Delphi, этап 1. На первом этапе все участники независимо оценили статьи на наличие систематической ошибки с помощью ROBINS-E. Результаты были собраны руководителем исследования. Руководителем исследования были выявлены блоки, в которых не было согласия между всеми участниками исследования. Каждому из трех исследователей было предложено анонимно обосновать в письменной форме свое мнение относительно каждого из спорных блоков. Данные разъяснения были отправлены руководителю исследования.

Delphi, этап 2. Перед вторым раундом каждый исследователь получил от руководителя исследования результаты оценки риска систематической ошибки и обоснования относительно несогласованных доменов, которые были составлены двумя другими исследователями. При этом анонимность работ была сохранена.

На втором этапе исследователям предлагалось оценить несогласованные блоки повторно, принимая во внимание письменно изложенное мнение двух других исследователей. Каждый исследователь мог как согласиться, так и не согласиться с мнением коллег, оставаясь при этом анонимным. После повторной оценки риска систематической ошибки с помощью ROBINS-E результаты были вновь отправлены руководителю исследования для окончательного заключения.

Результаты исследования

Результаты поиска статей

На основании поисковых запросов была обнаружена 491 статья. При анализе абстрактов для полнотекстового анализа было отобрано 25 статей. Из 25

Таблица 1. Критерии соответствия согласно стратегии PICOS

Table 1. Eligibility criteria according to PICOS

Параметры	Критерии включения
Популяция	Пациенты старше 18 лет с ХКС/ПИКС
Исследовательские стратегии	Развитие критического состояния
Группы сравнения	Пациенты с быстрым восстановлением, здоровые добровольцы
Исходы	Показатели иммунного статуса, воспаления и катаболизма
Дизайн исследований	Оригинальные статьи
ПИКС — синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма; ХКС — хроническое критическое состояние.	

отобранных статей для 2 статей не был получен доступ к полнотекстовому варианту. Следовательно, для полнотекстового ознакомления подходили 23 статьи. После прочтения из 23 статей только 5 статей удовлетворяли критериям соответствия и были включены в обзор литературы (рис. 2). Среди исследований 3 были проспективными обсервационными, 2 — *post hoc* анализом проспективных исследований.

Оценка риска систематической ошибки

Оценка риска систематической ошибки была проведена для всех 5 исследований, включенных в обзор литературы (табл. 2). На основании анализа риска систематической ошибки было показано, что 2 из 5 статей имеют средний риск систематической ошибки, 3 из 5 статей — высокий.

Оценка статей

Информация о статьях, включенных в обзор литературы, представлена в табл. 3.

Основные результаты: сравнение иммунного статуса пациентов с ХКС/ ПИКС и пациентов с быстрым восстановлением

Показатели иммунитета: sPD-L1. В ряде работ было показано, что у пациентов группы ХКС в сравнении с пациентами с быстрым восстановлением во всех временных точках оценки обнаруживались более высокие концентрации sPD-L1 ($p < 0,05$) [28, 30, 31] в плазме

крови. Stortz, Murphy et al. [29], изучив в своей работе динамику изменения концентрации sPD-L1, продемонстрировали, что для группы быстрого восстановления характерно постепенное снижение sPD-L1 до уровня нормальных значений, в то время как для группы ХКС характерно прогрессирующее увеличение sPD-L1 ($p < 0,05$).

Показатели иммунитета: IL-10. По результатам двух опубликованных работ [30, 31] было показано, что пациенты с ХКС в сравнении с группой быстрого восстановления в течение всего периода госпитализации имели более высокие значения IL-10 в плазме крови пациентов ($p < 0,05$).

Показатели иммунитета: ALC. В работе Stortz, Mira et al. [30] было показано, что только на 14-е сутки от момента постановки диагноза «сепсис» абсолютное количество лейкоцитов статистически значимо ниже в группе пациентов с ХКС в сравнении с группой быстрого восстановления. При этом в другой работе (Stortz, Murphy et al. [29]) было продемонстрировано, что динамика изменения параметра ALC различна между изучаемыми группами: для группы быстрого восстановления характерно быстрое повышение ALC до уровня нормальных значений, в то время как для группы ХКС характерно медленное увеличение ALC ($p = 0,036$).

Показатели иммунитета: HLA-DR. В работе Stortz, Murphy et al. [29] было показано, что пациенты с ХКС и пациенты с быстрым восстановлением в период постановки диагноза сепсис имеют сниженные показатели HLA-DR в сравнении с группой здоровых добровольцев. При этом относительно динамики HLA-DR наблюдается

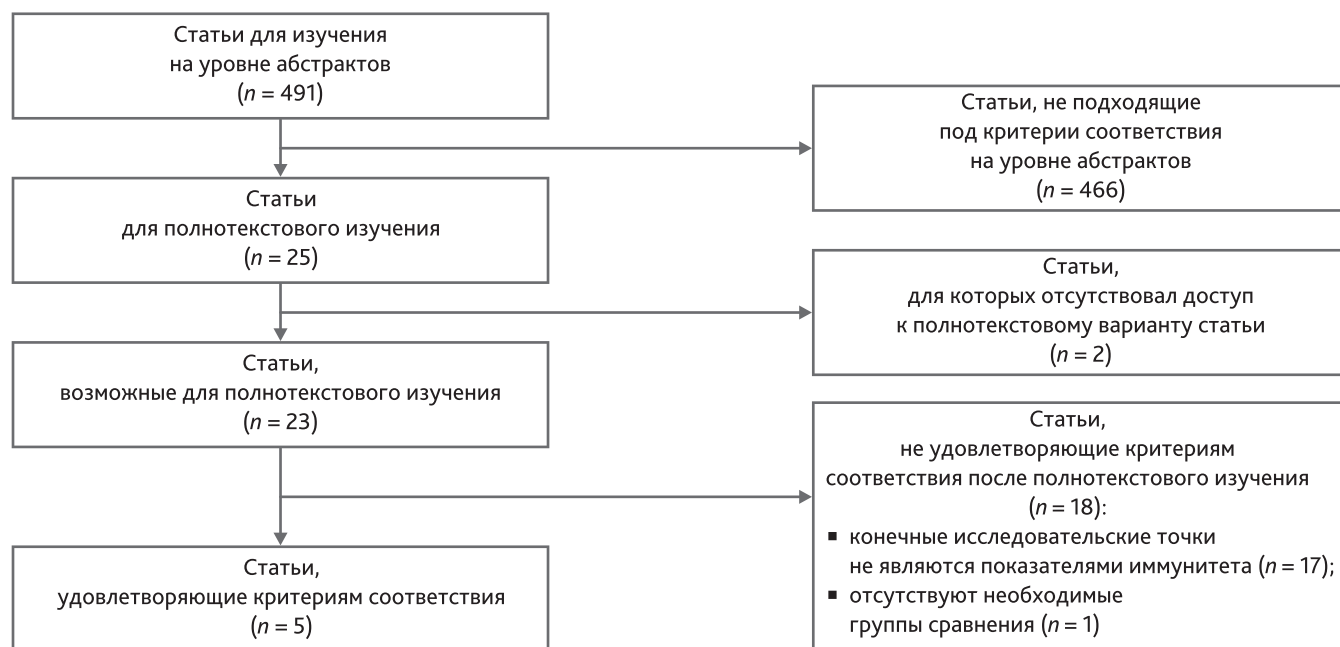


Рис. 2. Схема отбора статей

Fig. 2. Selection scheme for the articles reviewed in this study

Таблица 2. Оценка риска систематической ошибки с использованием ROBINS-E
Table 2. Bias risk assessment using ROBINS-E

Исследование	Виды систематических ошибок						Общий риск	
	Первые авторы	Год	Связанные с конфаундерами с определением воздействия	Связанные с вмешательными после воздействия	Отсутствие данных	Оценка исходов		Выборочная публикация результатов
Brakenridge S. C. [27]	2019	Высокий	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Средний	Высокий
Stortz J. A., Murphy T. J. [29]	2018	Средний	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Средний
Cox M. C. [28]	2020	Высокий	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Средний	Высокий
Stortz J. A., Mira J. C. [30]	2018	Высокий	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Mankowski R. T. [31]	2022	Низкий	Средний	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Средний

схожая картина с динамикой ALC: для группы быстрого восстановления характерно быстрое повышение HLA-DR до уровня нормальных значений, в то время как для группы ХКС характерно медленное увеличение HLA-DR ($p < 0,05$).

Показатели персистирующего воспаления: IL-6 и IL-8. По результатам опубликованных работ показано, что пациенты с ХКС в сравнении с группой быстрого восстановления имели более высокие значения IL-6 [27, 28, 30, 31] и IL-8 [28, 30, 31] в крови во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$).

Показатели персистирующего воспаления: MCP-1, CRP, ANC. В одной работе изучались дополнительные маркеры воспаления [31], и было показано, что пациенты с ХКС в сравнении с пациентами с быстрым восстановлением имели более высокие показатели значения MCP-1, CRP и ANC в плазме крови в течение 14 суток от момента постановки диагноза «сепсис» ($p < 0,05$).

Показатели катаболизма: GLP-1. В трех исследованиях было показано, что во всех временных точках оценки вплоть до 28 сут от момента постановки диагноза «сепсис» пациенты с ХКС в сравнении с пациентами с быстрым восстановлением имели более высокие значения концентрации GLP-1 в плазме крови ($p < 0,05$) [27, 28, 31].

Показатели катаболизма: IGFBP3. В двух исследованиях было показано, что во всех временных точках оценки в течение 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» пациенты с ХКС в сравнении с пациентами с быстрым восстановлением имели более высокие значения концентрации IGFBP3 в плазме крови ($p < 0,05$) [30, 31].

Показатели катаболизма: IGF1. В работе Mankowski R. T. et al. [31] было показано, что концентрация в крови IGF1 у пациентов с ХКС выше в течение 14 суток от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$).

Показатели катаболизма: ЗМНИС. В работе Stortz, Mira et al. [30] была продемонстрирована повышенная экскреция 3-метилгистидина (ЗМНИС) у пациентов с ХКС в сравнении с группой быстрого восстановления через 7 и 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» ($p < 0,05$).

Дополнительные результаты: летальность в группах ХКС и быстрого восстановления

В нескольких работах также изучалась летальность пациентов с ХКС и быстрым восстановлением. Так, в своей работе Cox M. C. et al. [28] оценили 30-дневную и годовую летальность у пациентов группы ХКС и группы быстрого восстановления. В группе пациентов с ХКС 30-дневная летальность составила 19%, а годовая — 42%, в то время как в группе с быстрым восстановлением 30-дневная летальность — 1%, а годовая — 7% ($p < 0,001$ для обеих

Таблица 3. Информация о статьях

Table 3. Article Information

Автор	Дизайн	Когорта пациентов	Группы сравнения	Определения	Основные результаты оценки биомаркеров
Brakenridge S.C. [27]	Post hoc анализ, n = 157	Сепсис	Пациенты с ХКС и пациенты с быстрым восстановлением	ХКС: длительность нахождения в ОРПТ ≥ 14 сут + наличие органной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов) Быстрое восстановление: длительность нахождения в ОРПТ < 14 сут	<ol style="list-style-type: none"> GLP-1, измеренный через 24 ч после постановки диагноза «сепсис», является независимым предиктором развития ХКС ($p = 0,027$) GLP-1 и IL-6 в течение 28 сут от момента постановки диагноза «сепсис» были значимо выше в группе пациентов с ХКС, чем в группе пациентов с быстрым восстановлением. У пациентов с ХКС продемонстрировано наличие компонентов персистирующего воспаления (IL-6) и катаболизма (GLP-1)
Stortz J.A., Murphy T.J. [29]	Проспективное наблюдательное исследование, n = 88 (+20 добровольцев)	Сепсис	Здоровые волонтеры, пациенты с ХКС и пациенты с быстрым восстановлением	ХКС: длительность нахождения в ОРПТ ≥ 14 сут + наличие органной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов). Быстрое восстановление: длительность нахождения в ОРПТ < 14 сут	<ol style="list-style-type: none"> Значение абсолютного количества лимфоцитов (ALC) и значение HLA-DR у пациентов с сепсисом ниже, чем у здоровой группы сравнения. Значение sPD-L1 у пациентов с сепсисом выше, чем у здоровой группы сравнения. Динамика изменения ALC со временем значимо отличается между группами ХКС и быстрого восстановления ($p = 0,036$): для группы быстрого восстановления характерно быстрое повышение ALC до уровня нормальных значений, в то время как для группы ХКС характерно медленное увеличение ALC (свидетельствует об иммуносупрессии). Динамика изменения HLA-DR со временем значимо отличается между группами ХКС и быстрого восстановления ($p < 0,05$): для группы быстрого восстановления характерно быстрое повышение HLA-DR до уровня нормальных значений, в то время как для группы ХКС характерно медленное увеличение HLA-DR (свидетельствует об иммуносупрессии). Динамика изменения sPD-L1 со временем значимо отличается между группами ХКС и быстрого восстановления ($p < 0,05$): для группы быстрого восстановления характерно постепенное снижение sPD-L1 до уровня нормальных значений, в то время как для группы ХКС характерно прогрессирующее увеличение sPD-L1 (свидетельствует об иммуносупрессии)
Soh M.C. [28]	Post hoc анализ, n = 144 (+27 добровольцев)	Сепсис	Здоровые волонтеры, пациенты с ХКС и пациенты с быстрым восстановлением	ХКС: длительность нахождения в ОРПТ ≥ 14 сут + наличие органной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов) Быстрое восстановление: длительность нахождения в ОРПТ < 14 сут	<ol style="list-style-type: none"> Концентрации в крови IL-6, IL-8 (маркеры воспаления) и sPD-L1 (указывает на иммуносупрессию) у септических пациентов выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 14 сут в сравнении с группой здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Концентрации в крови IL-6, IL-8 у пациентов с ХКС выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 14 сут в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего воспаления у пациентов с ХКС.

Автор	Дизайн	Когорта пациентов	Группы сравнения	Определения	Основные результаты оценки биомаркеров
Stortz J.A., Mira J.C. [30]	Проспективное обсервационное исследование, n = 145	Сепсис	Пациенты с ХКС и пациенты с быстрым восстановлением	ХКС: длительность нахождения в ОРИТ ≥ 14 сут + наличие органной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов) Быстрое восстановление: длительность нахождения в ОРИТ < 14 сут	<p>3. Концентрации в крови sPD-L1 у пациентов с ХКС выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 14 сут в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующей иммуносупрессии у пациентов с ХКС.</p> <p>4. Концентрации в крови GIP-1 у пациентов с ХКС выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 14 сут в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего состояния катаболизма у пациентов с ХКС</p> <p>1. Концентрации в крови IL-6 и IL-8 у пациентов с ХКС выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 28 сут в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего воспаления у пациентов с ХКС.</p> <p>2. Концентрации в крови sPD-L1 у пациентов с ХКС выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 28 сут в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующей иммуносупрессии у пациентов с ХКС.</p> <p>3. Концентрации в крови IL-10 у пациентов с ХКС выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 21 сут в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующей иммуносупрессии у пациентов с ХКС.</p> <p>4. Значение ALC имеет статистически значимое различие только на 14-е сут от момента постановки диагноза «сепсис»: в группе пациентов с ХКС в сравнении с группой быстрого восстановления наблюдалось более низкое значение ALC ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующей иммуносупрессии у пациентов с ХКС.</p> <p>5. Концентрации в крови IGFBP3 у пациентов с ХКС выше во всех временных точках оценки от момента постановки диагноза «сепсис» до 14 сут в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего состояния катаболизма у пациентов с ХКС.</p> <p>6. Повышенная экскреция 3-метилгистидина (ЗМНИС) у пациентов с ХКС выше через 7 и 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего состояния катаболизма у пациентов с ХКС</p>

Автор	Дизайн	Когорта пациентов	Группы сравнения	Определения	Основные результаты оценки биомаркеров
Mankowski R. T. [31]	Проспективное наблюдение, исследование, $n = 363$ (+37 добровольцев)	Сепсис	Здоровые волонтеры, пациенты с ХКС и пациенты с быстрым восстановлением	ХКС: длительность нахождения в ОРПТ ≥ 14 сут + наличие органной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов) Быстрое восстановление: длительность нахождения в ОРПТ < 14 сут	<ol style="list-style-type: none"> 1. Концентрации в крови IL-6, IL-8, MCP-1 и CRP у пациентов с ХКС выше в течение 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего воспаления у пациентов с ХКС. 2. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у пациентов с ХКС выше в течение 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего воспаления у пациентов с ХКС. 3. Концентрации в крови sPD-L1 у пациентов с ХКС выше в течение 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующей иммуносупрессии у пациентов с ХКС. 4. Концентрации в крови IL-10 у пациентов с ХКС выше в течение 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующей иммуносупрессии у пациентов с ХКС. 5. Концентрации в крови G1P-1 у пациентов с ХКС выше в течение 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего состояния катаболизма у пациентов с ХКС. 6. Концентрации в крови IGf1 и IGFBP3 у пациентов с ХКС выше в течение 14 сут от момента постановки диагноза «сепсис» в сравнении с группой быстрого восстановления ($p < 0,05$). Данный результат свидетельствует о наличии персистирующего состояния катаболизма у пациентов с ХКС.
					<p>ЗМНHS — 3-метилгистидин; ALC — абсолютное количество лейкоцитов; ANC — абсолютное количество лейкоцитов; CRP — С-реактивный белок; G1P-1 — глюкагон-подобный пептид-1; HLA-DR — человеческие лейкоцитарные антигены тип DR; IGf1 — инсулиноподобный фактор роста 1; IGFBP3 — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 3; IL-10 — интерлейкин-10; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1; SOFA — шкала оценки органной недостаточности; sPD-L1 — растворимая форма лиганда белка программируемой клеточной гибели-1; ОРПТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ХКС — хроническое критическое состояние.</p>

исходов). Stortz, Murphy et al. [29] также обнаружили, что летальность в течение 30 сут и 6 мес. от момента постановки диагноза «сепсис» значительно различается между изучаемыми группами: в группе пациентов с ХКС 30-дневная летальность составила 11 %, а 6-месячная — 26 %, в то время как в группе с быстрым восстановлением 30-дневная летальность — 0 %, а 6-месячная — всего 4 % ($p = 0,015$ и $p = 0,002$ соответственно). Схожая тенденция продемонстрирована и в работе Stortz, Mira et al. [30]: в группе пациентов с ХКС 6-месячная летальность составила 37 %, а в группе с быстрым восстановлением — 2 % ($p < 0,001$).

Обсуждение

Данный обзор литературы суммирует результаты исследования различных биомаркеров у пациентов с ХКС. Группами сравнения в данной работе выступали пациенты с ХКС и пациенты с быстрым восстановлением. Важно отметить, что во всех исследованиях использовались единые критерии диагностики ХКС, что повышает качество синтеза результатов отдельных исследований по причине низкой гетерогенности изучаемых явлений в условиях отсутствия стандартизованного определения.

Относительно полученных результатов можно сказать, что различия между группами, полученные в каждом из исследований, однонаправленные. В каждом из исследований получены доказательства наличия персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, объем которых значительно отличается для пациентов с ХКС в сравнении с группой быстрого восстановления (рис. 3).

Было показано, что у пациентов с ХКС снижены уровни HLA-DR и ALC на фоне более высоких значений sPD-L1 и IL-10 [27–31] (рис. 3, б). Все эти показатели отражают персистирующее иммуносупрессивное состояние пациентов. В частности, в ряде работ авторы обнаружили более высокую частоту вторичных инфекций у пациентов с ХКС и связали именно с иммуносупрессивным статусом пациентов [28, 29, 31], что может приводить к дополнительному увеличению длительности госпитализации пациентов.

Одновременно с этим у пациентов поддерживается персистирующее воспаление. В проанализированных статьях было показано, что пациенты с ХКС имеют значимо более высокие уровни IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, ANC [27–31] (рис. 3, а). Данные результаты свидетельствуют о персистирующей системной воспалительной реакции.

Также у пациентов с ХКС продемонстрировано катаболическое состояние. Данное состояние обусловлено как снижением факторов роста (IGF1 и IGFBP3) [30, 31], так и увеличением разрушения мышечной ткани (повышенная экскреция 3-метилгистидина) [30]. Также для

пациентов с ХКС характерна повышенная концентрация GLP-1 [27, 28, 31] (рис. 3, в).

Тем не менее, несмотря на значимость полученных результатов, 3 из 5 исследований имеют высокий риск систематической ошибки по причине того, что проводили сравнение групп, которые были несопоставимы по исходным параметрам, а также не использовали статистические методы корректировки данных различий между группами сравнения [27, 28, 30]. Только 2 из 5 исследований имеют средний риск систематической ошибки [29, 31]. Исследований иммунного статуса пациентов с ХКС, имеющих низкий риск предвзятости, не обнаружено. Данный результат говорит о том, что качество полученных результатов должно рассматривать как низкое и требующее дальнейшего проведения новых исследований. Важно отметить, что все исследования имеют определенный риск предвзятости также по причине того, что на данный момент не существует стандартизованного определения ХКС, а потому существуют вероятность того, что полученные сейчас результаты не смогут быть экстраполированы на пациентов, которые будут удовлетворять стандартизованному определению ХКС в будущем.

Таким образом, в настоящее время существует очень мало работ, в которых изучался иммунный статус пациентов с ХКС. Более того, в существующих работах иммунный статус пациентов с ХКС исследован недостаточно. В частности, требуется более глубокое изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета для того, чтобы понять особенности пациентов с ХКС и выработать стратегии по снижению летальности, длительности ИВЛ и длительности госпитализации у пациентов с ХКС.

Ограничения исследования

Основным ограничением в работе является дизайн данного исследования — обзор литературы, исключая статистический анализ. Данный дизайн исследования выбран по причине того, что методы представления результатов в изучаемых статьях не позволяют сравнить полученные результаты между собой.

Заключение

Пациенты с ХКС имеют иммуносупрессивный статус, который отражается в сниженном уровне HLA-DR и ALC, на фоне более высоких значений sPD-L1 и IL-10. Результаты изучения иммунного статуса пациентов в настоящее время имеют высокий и средний риск систематической ошибки, вследствие чего должны рассматриваться как результаты низкого качества, отражены недостаточно, вследствие чего требуется дальнейшее проведение проспективных обсервационных исследований.

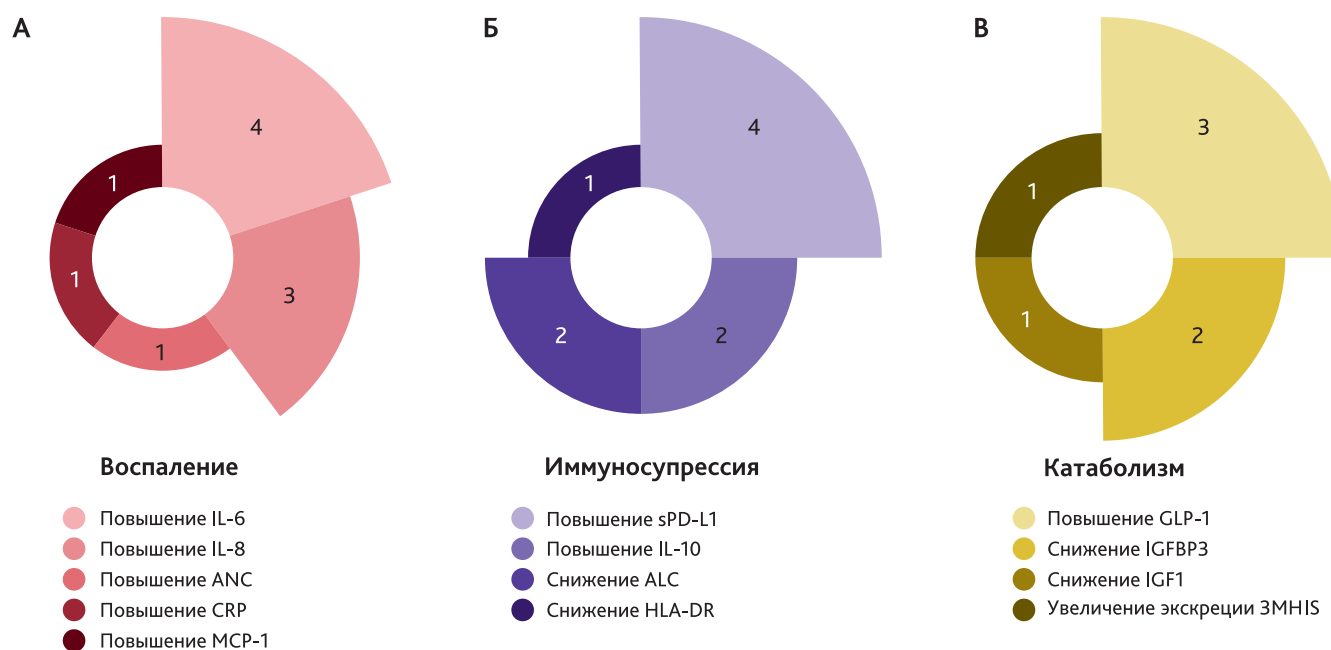


Рис. 3. Оценка биомаркеров хронического критического состояния в анализируемых исследованиях

Примечание. Каждый сегмент соответствует одному биомаркеру, направленность биомаркера указана под круговой диаграммой; величина сегмента в круговой диаграмме, как и цифры рядом с каждым сегментом, указывает на количество исследований, в которых обнаружены статистически значимые различия между группой с ХКС и группой быстрого восстановления относительно биомаркера.

Fig. 3. Evaluation of biomarkers of chronic critical illness in the selected studies

Note. Each slice corresponds to one biomarker, biomarker orientation is indicated below the pie chart; the size of each slice, as well as the numbers next to each slice, indicate the number of studies that found a statistically significant difference in the biomarker level between the CCI group and the rapid recovery group.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ORCID авторов:

Берикашвили Л.Б. — 0000-0001-9267-3664
Гейзе А.В. — 0000-0002-7145-8516

Корнелюк Р.А. — 0000-0002-2654-2727
Плотников Г.П. — 0000-0002-4291-3380

Литература/References

- [1] Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985; 30(5): 339–47.
- [2] Carson S.S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care*. 2012; 57(6): 848–56; discussion 856–8. DOI: 10.4187/respcare.01736
- [3] Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(4): 446–54.
- [4] Sjoding M.W., Cooke C.R. Chronic critical illness: a growing legacy of successful advances in critical care. *Crit Care Med*. 2015; 43(2): 476–7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000780

- [5] Douglas S.L., Daly B.J., Brennan P.F., et al. Outcomes of long-term ventilator patients: a descriptive study. *Am J Crit Care*. 1997; 6(2): 99–105.
- [6] Nasraway S.A., Button G.J., Rand W.M., et al. Survivors of catastrophic illness: Outcome after direct transfer from intensive care to extended care facilities. *Crit Care Med*. 2000; 28(1): 19–25. DOI: 10.1097/00003246-200001000-00004
- [7] Carson S.S., Bach P.B. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002; 18(3): 461–76. DOI: 10.1016/s0749-0704(02)00015-5
- [8] Nierman D.M. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin*. 2002; 18(3): 477–91. DOI: 10.1016/s0749-0704(02)00010-6
- [9] MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*. 2005; 128(6): 3937–54.
- [10] Zilberberg M.D., Luippold R.S., Sulsky S., Shorr A.F. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med*. 2008; 36(3): 724–30. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31816536F7
- [11] Boniatti M.M., Friedman G., Castilho R.K., et al. Characteristics of chronically critically ill patients: comparing two definitions. *Clinics (São Paulo)*. 2011; 66(4): 701–4.
- [12] Carson S.S., Kahn J.M., Hough C.L., et al. A multicenter mortality prediction model for patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012; 40(4): 1171–6.
- [13] Scheinhorn D.J., Hassenpflug M.S., Votto J.J., et al. Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation.
- [14] Sánchez-Arguiano M.J., Miñambres E., Cuenca-Fito E., et al. Chronic critical illness after trauma injury: outcomes and experience in a trauma center. *Acta Chir Belg*. 2022;1–7. DOI: 10.1080/00015458.2022.2106626
- [15] Kahn J.M., Le T., Angus D.C., et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015; 43(2): 282–7.
- [16] Loss S.H., Marchese C.B., Boniatti M.M., et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013; 59(3): 241–7.
- [17] Nelson J.E., Meier D.E., Litke A., et al. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med*. 2004; 32(7): 1527–34.
- [18] Loftus T.J., Mira J.C., Ozrazgat-Baslanti T., et al. Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients. *BMJ Open*. 2017; 7(7): e015136. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015136
- [19] Castellanos-Ortega A., Suberviola B., Garcia-Astudillo L.A., et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med*. 2010; 38(4): 1036–43. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181d455b6
- [20] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2): 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
- [21] Stevenson E.K., Rubenstein A.R., Radin G.T., et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014; 42(3): 625–31. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000026
- [22] Loss S.H., Nunes D.S.L., Franzosi O.S., et al. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims?. *Doença crítica crônica: estamos salvando ou criando vítimas? Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29(1): 87–95. DOI: 10.5935/0103-507X.20170013
- [23] Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J., et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Med*. 2017; 45(2): 253–62. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074
- [24] Gardner A.K., Ghita G.L., Wang Z., et al. The Development of Chronic Critical Illness Determines Physical Function, Quality of Life, and Long-Term Survival Among Early Survivors of Sepsis in Surgical ICUs. *Crit Care Med*. 2019; 47(4): 566–73. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003655
- [25] Stortz J.A., Mira J.C., Raymond S.L., et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84(2): 342–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000001758
- [26] ROBINS-E Development Group (Higgins J., Morgan R., Rooney A., et al.). Risk Of Bias In Non-randomized Studies — of Exposure (ROBINS-E). Launch version, 1 June 2022. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>. Accessed 10.09.2022
- [27] Brakenridge S.C., Moore F.A., Mercier N.R., et al. Persistently Elevated Glucagon-Like Peptide-1 Levels among Critically Ill Surgical Patients after Sepsis and Development of Chronic Critical Illness and Dismal Long-Term Outcomes. *J Am Coll Surg*. 2019; 229(1): 58–67.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.014
- [28] Cox M.C., Brakenridge S.C., Stortz J.A., et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes. *Am J Surg*. 2020; 220(6): 1467–74. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.016
- [29] Stortz J.A., Murphy T.J., Raymond S.L., et al. Evidence for Persistent Immune Suppression in Patients Who Develop Chronic Critical Illness After Sepsis. *Shock*. 2018; 49(3): 249–58. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981
- [30] Stortz J.A., Mira J.C., Raymond S.L., et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84(2): 342–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000001758
- [31] Mankowski R.T., Anton S.D., Ghita G.L., et al. Older Adults Demonstrate Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS) After Sepsis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022; 77(1): 188–96. DOI: 10.1093/gerona/ghab080