

doi : 10.52485/19986173_2021_3_33
УДК 616.831-005.1+616-008.64

^{1,2}Силкин В. В., ^{1,2}Ершов В. И., ¹Чалый В. А.,
¹Бредихин А. Ю., ¹Лозинская Т. Ю., ¹Сафронов Е. Ю.

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИСХОДА ТЯЖЁЛОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000,
Оренбург, ул. Советская, 6

² Университетский научно-клинический центр неврологии, нейрореаниматологии
и нейрохирургии, 460048, Оренбург, пр. Победы, 140В

Цель исследования – уточнение прогностического значения синдрома полиорганной недостаточности в течении и исходах тяжёлого ишемического инсульта

Материалы и методы: в исследование включено 110 пациентов (49 мужчин, 61 женщина) с тяжёлым ИИ (NIHSS при поступлении ≥ 14 баллов), госпитализированных в течение 24 ч от начала заболевания. Проведен анализ динамических характеристик и зависимости вероятной летальности от тяжести полиорганной недостаточности. Использованы шкалы Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) на 1, 3, 5 сутки госпитализации. Прогностическая значимость показателей определялась методом моновариантного логистического регрессионного анализа и сравнительной нелинейной регрессии (уровень статистической достоверности $p < 0,05$).

Результаты. С неблагоприятным исходом были ассоциированы кардиоэмболический подтип ИИ ($p = 0,023$), более низкая оценка по ШКГ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), дыхательная недостаточность и необходимость в проведении ИВЛ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в проведении вазопрессорной поддержки ($p = 0,007$ на 5 сутки), более высокая оценка по шкалам SOFA ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки) и SAPS-II (ОШ 1,15; ДИ 95% 1,07; 1,24; $p < 0,001$). Показано, что кардиоэмболический подтип ИИ в сравнении с атеротромботическим подтипом ассоциируется с менее благоприятным жизненным прогнозом при значениях SAPS-II 30 – 45 баллов ($p < 0,05$).

Заключение. Полиорганная недостаточность является одним из ведущих факторов неблагоприятного исхода тяжёлого ишемического инсульта. При этом, ИИ кардиоэмболического подтипа ассоциируются с худшим прогнозом в сравнении с ИИ атеротромботического подтипа.

Ключевые слова: полиорганная недостаточность, ишемический инсульт, прогнозирование исхода.

^{1,2}Silkin V.V., ^{1,2}Ershov V.I., ¹Chalyu V.A., ¹Bredikhin A.Yu., ¹Lozinskaya T.Yu., ¹Safronov E.Yu.

MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION IN SEVERE ACUTE ISCHEMIC STROKE OUTCOME PROGNOSIS

¹ Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya str., Orenburg, Russia, 460000

² University Scientific and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, 140V
Prospect Pobedy, Orenburg, Russia, 460048

The aim of the research is evaluation of multiple organ dysfunction (MOD) prognostic value in outcome of patients with severe acute ischemic stroke (IS).

Materials and methods. 110 patients (49 men, 61 women) with severe acute IS (admission NIHSS ≥ 14) were included, onset to admission time was before 24 h. We evaluated MOD dynamic features and relation on probable mortality. We used monovariant logistic regression analysis, comparative nonlinear regression analysis for prognostic value evaluation (statistical significance level $p < 0,05$).

Results. With insufficient outcome were associated cardioembolic subtype ($p = 0,023$), lower GCS ($p < 0,001$ on 3rd and 5th days), respiration dysfunction and mechanical ventilation ($p < 0,001$ on 3rd and 5th days), vasopressors support ($p = 0,007$ on 5th day), higher SOFA ($p < 0,001$ on 3rd and 5th days) and SAPS-II (OR 1,15, CI 95% 1,07; 1,24; $p < 0,001$). It revealed, that significantly higher mortality of cardioembolic subtype is seen in 30 – 45 SAPS-II ($p < 0,05$) compare with atherotrombotic subtype.

Conclusion. MOD is one of the most important factors of severe IS outcome prognosis. Therefore, cardioembolic IS associated with worse outcome prognosis compare with atherotrombotic IS.

Key words: multiple organ dysfunction, ischemic stroke, outcome prognosis.

На сегодняшний день церебральный инсульт вообще и ишемический инсульт (ИИ) в частности сохраняет статус значительной медико-социальной проблемы. Инсульт остается основной причиной смертности и стойкой утраты трудоспособности среди взрослого населения [1, 2]. За последние десятилетия благодаря реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения наблюдается снижение летальности при отдельных формах заболевания [3]. Однако, при тяжёлых формах инсульта летальность остается высокой [4].

Тяжёлый ИИ характеризуется развитием выраженного неврологического дефицита, церебральных и экстрацеребральных осложнений [6, 7]. Церебральные осложнения включают отёк и дислокацию головного мозга, окклюзионную гидроцефалию, геморрагическую трансформацию; к наиболее частым экстрацеребральным осложнениям относятся инфекционные респираторные осложнения (трахеобронхит, пневмония, в том числе ИВЛ-ассоциированная) [8], кардиальные осложнения (ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда, аритмии) [9], венозные тромбоэмболические осложнения (тромбофлебит нижних конечностей, тромбоэмболия лёгочной артерии) [10], инфекции мочевыделительной системы и острое повреждение почек [11], синдром системной воспалительной реакции и сепсис [12, 13]. Развитие осложнений обуславливает формирование синдрома полиорганной недостаточности при тяжёлом ИИ. Недостаточность двух и более органных систем определяется как полиорганная недостаточность (ПОН) и служит неблагоприятным фактором клинического течения и исхода при тяжёлом ИИ [14, 15].

Важным компонентом интенсивной терапии являются объективная оценка степени тяжести и прогнозирование клинического течения и исхода у отдельно взятого пациента [16, 17]. С данной целью применяются разработанные шкалы оценки тяжести при критических состояниях APACHE-II, SAPS-II, шкала динамической оценки органной недостаточности SOFA [18, 19]. При этом, прогностические факторы клинического течения и исхода при тяжёлом ИИ и, в частности, прогностическое значение ПОН остаются недостаточно изученными.

Цель исследования: уточнение прогностического значения синдрома полиорганной недостаточности в течении и исходах тяжелого ишемического инсульта.

Материалы и методы. В исследование включено 110 пациентов (49 мужчин, 61 женщина) с тяжёлым ИИ, поступивших в блок реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГАУЗ «ГКБ им. Н. И. Пирогова» г. Оренбурга в период 2017–2020 гг. Всем пациентам при поступлении определена тяжесть ИИ по шкале National Institute of Health Stroke Score (NIHSS), выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, определён патогенетический подтип ИИ согласно критериям Trial of 10172 in Acute Stroke treatment (TOAST). Критерии включения: установленный диагноз ИИ, возраст 18–85 лет, госпитализация в течение 24 ч от начала заболевания, оценка по шкале NIHSS при поступлении ≥ 14 баллов, атеротромботический или кардиоэмболический подтипы ИИ. Критерии невключения: тяжёлая хроническая сердечная недостаточность 4-ый класс по NYHA, хроническая болезнь почек 5-ой стадии, терминальный цирроз печени, гистологически подтверждённые злокачественные новообразования, беременность. Всем пациентам производились диагностические и лечебные мероприятия согласно порядку и стандартам оказания медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения.

Диагностика и оценка клинического течения ИИ включала общепринятые методы клинического и инструментально-лабораторного обследования. Оценка органной недостаточности производилась в соответствии с критериями Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) в течение 48 часов от начала интенсивной терапии и в соответствии с критериями Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) на 1, 4, 7 сутки госпитализации. Оценивались степень тяжести церебральной недостаточности (ШКГ), дыхательной недостаточности (SpO₂, индекс оксигенации (ИО), необходимость респираторной поддержки, расширенные показатели газового гомеостаза), сердечно-сосудистой (СрАД, необходимость вазопрессорной поддержки), почечной (концентрация креатинина или

суточный диурез), коагуляторной (тромбоцитопения), печёночной недостаточности (общий билирубин). Конечной точкой исследования принят исход на 28 сутки в категориях выживания и летального исхода.

Обработка данных производилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные непараметрические показатели представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me [Q1; Q3]), категориальные в виде процентов. Для оценки достоверности различий количественных непараметрических показателей между группами применялся U-критерий Манна-Уитни, для категориальных показателей применялся критерий Хи-квадрат Пирсона. Предикторная значимость показателей определялась с применением моновариантной логистической регрессии, метода сравнительной нелинейной регрессии. Принятый уровень статистической достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов исследуемой группы составил 73 [67; 79] года. 38 пациентов (34,54%) поступили в период до 4,5 ч от начала заболевания. Большинство пациентов были с первичным ИИ (64,55%), по патогенетическим подтипам распределение оказалось равномерным (АП и КП по 50%), по локализации очага преобладали пациенты с локализацией в каротидном бассейне – 50 пациентов (45,45%) в ЛСМА, 41 пациент (37,27%) в ПСМА. По результатам госпитализации выжили 50 пациентов (45,45%), летальный исход наблюдался у 60 (54,55%) пациентов. Кардиоэмболический подтип ИИ был ассоциирован с неблагоприятным исходом (ОШ 2,45 (ДИ 95% 1,12; 5,33), $p=0,023$). Не наблюдалось различий между выжившими и умершими пациентами по возрасту, полу и времени госпитализации от начала заболевания. Возраст, пол, локализация и оценка по шкале NIHSS не были ассоциированы с исходом.

Экстрацеребральные осложнения у пациентов исследуемой группы были представлены пневмонией, ишемией миокарда и ОИМ, ТЭЛА, острым повреждением почек, синдромом системной воспалительной реакции. Пневмония диагностирована у 43 пациентов (39,09%), в том числе внебольничная пневмония – у 15 (12,73%), ИВЛ-ассоциированная (ИВЛАП) – у 22 (20%). Частота внебольничной и ИВЛАП была выше в группе пациентов с летальным исходом, однако, достоверная ассоциация с неблагоприятным исходом отсутствовала. ТЭЛА была диагностирована у 11 пациентов (10%), во всех случаях наблюдался летальный исход. Аналогично, только неблагоприятные исходы наблюдались у пациентов с остановкой кровообращения, проведением успешной СЛР и последующим развитием постреанимационной болезни (5 случаев, 4,54%), острым инфарктом миокарда (2 пациента, 1,82%) и у пациентов с тяжёлым острым повреждением почек (5 случаев, 4,54%). Развитие синдрома системной воспалительной реакции диагностировано в 49 случаях (44,54%), чаще у пациентов с летальным исходом, однако различия были статистически недостоверны ($p=0,101$).

При оценке динамики показателей полиорганной недостаточности на 1, 3 и 5 сутки, с неблагоприятным исходом оказались ассоциированы более низкая оценка по ШКГ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), дыхательная недостаточность и необходимость в проведении ИВЛ ($p < 0,001$ на 3 и 5 сутки), сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в проведении вазопрессорной поддержки ($p=0,007$ на 5 сутки), развитие острой почечной недостаточности на 5 сутки. При этом, у пациентов с неблагоприятным исходом был более низкий индекс оксигенации на всех сроках исследования, наибольшее различие между группами наблюдалось на 3 сутки, однако не наблюдалось статистически достоверных различий. Сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в применении вазопрессоров в большинстве случаев имела место у пациентов с летальным исходом, острая почечная недостаточность развивалась только в этой группе у 2 пациентов. Острая печёночная недостаточность в исследуемых группах не наблюдалась; острая коагуляторная недостаточность и тяжёлая острая тромбоцитопения была зафиксирована у 1 пациента с летальным исходом. Достоверно ассоциированы с неблагоприятным исходом более высокая оценка по шкале SOFA на 3 сутки (в группе выживших 1 [1; 2] балла, в группе с неблагоприятным исходом 3 [2; 4] балла, ОШ 2,06 (ДИ 95% 1,47; 2,90), $p < 0,001$) и шкале

SAPS-II (в группе выживших 25,5 [21; 29] баллов, в группе с неблагоприятным исходом 34 [29; 53] баллов, ОИШ 1,15 (ДИ 95% 1,07; 1,24), $p < 0,001$).

Прогностическая значимость оценки по шкале SAPS-II при различных патогенетических подтипах проанализирована методом сравнительного регрессионного анализа. Методом наименьших квадратов были получены коэффициенты регрессионных уравнений зависимости вероятной летальности от оценки по шкале SAPS-II для атеротромботического и кардиоэмболического подтипов (Рис. 1):

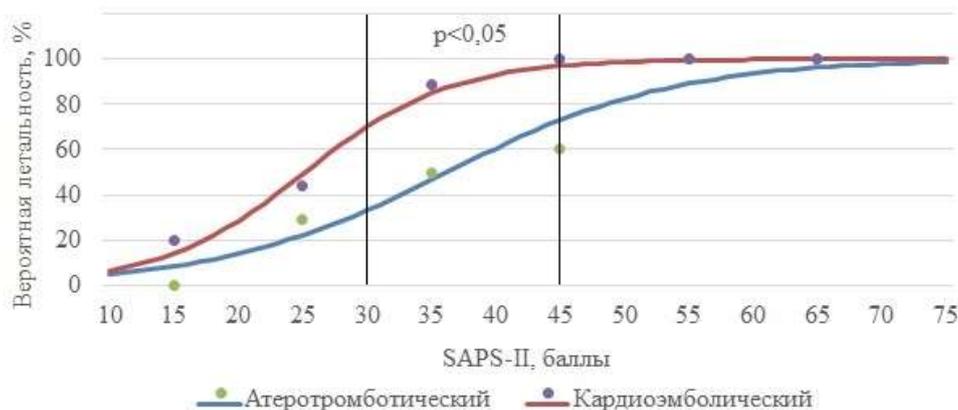


Рис. 1. Модель зависимости вероятной летальности от тяжести полиорганной недостаточности при ишемическом инсульте атеротромботического и кардиоэмболического подтипов.

В соответствии с математическими особенностями модель зависимости вероятной летальности кардиоэмболического ИИ от тяжести ПОН, определенной по шкале SAPS-II в баллах в первые 48 часов интенсивной терапии заболевания, имеет следующий вид:

$$y = \frac{e^{-4,4237+0,175674x}}{1 + e^{-4,4237+0,175674x}}$$

где y – вероятная летальность в %, x – тяжесть ПОН, выраженная в баллах по шкале SAPS-II.

График данной закономерности может быть разделен на пять фрагментов (Рис. 1).

Фрагмент № 1 – «нижнее плато», простирается до 15 баллов и соответствует летальности среднетяжелых инсультов с невыраженными явлениями полиорганной недостаточности. Вероятная летальность в этой группе больных не будет превышать 14,32%. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 0,95%/балл.

Второй фрагмент графика – «нижний изгиб», характеризуется нарастанием летальности. У пациентов данной группы наблюдается церебральная недостаточность в степени поверхностного и глубокого оглушения, а также начальные проявления дыхательной недостаточности (16–21 балл). Вероятная летальность в этом интервале не превышает 32,42%. Средняя скорость прироста летальности составляет 3,02%/балл.

Третий фрагмент графика – «быстрый подъем», характеризуется резким нарастанием летальности от 32,42 до 82,48 %. У пациентов данной группы наблюдается церебральная недостаточность в степени глубокого оглушения, а также начальные проявления паренхиматозной дыхательной недостаточности, обычно не требующие респираторной поддержки (22–34 балла). Однако, в данной группе наблюдается тенденция к нарастанию полиорганной недостаточности в последующие сутки с утяжелением церебральной и дыхательной недостаточности, присоединением сердечно-сосудистой недостаточности. Тяжесть ИИ в 34 балла является, на наш взгляд, критической точкой, т.к. именно при достижении этого значения начинаются принципиальные изменения прогноза летальности. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 3,85%/балл.

Четвертый фрагмент – «верхний изгиб», характеризует инсульты с высокой летальностью (82,48-95,05%). Тяжесть инсульта для этой группы больных колеблется от 35 и

до 42 баллов SAPS-II. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 1,57%/балл. Пациенты данной группы находятся преимущественно в сопоре, наблюдается паренхиматозная и вентиляционная дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки, синдром системной воспалительной реакции, иногда наблюдаются признаки сердечно-сосудистой недостаточности. Тем не менее, у этих пациентов высока вероятность дальнейшего прогрессирования полиорганной недостаточности с развитием неблагоприятного исхода.

Последний пятый фрагмент – «верхнее плато», характеризует группу больных с тяжестью инсульта выше 43 баллов и вероятной летальностью близкой к 100%. В данной группе пациентов развивается развёрнутая полиорганная недостаточность, представленная церебральной недостаточностью в степень комы, дыхательной недостаточностью с необходимостью респираторной поддержки, в ряде случаев требуется вазопрессорная поддержка. Клиническое течение в данной группе неблагоприятное с дальнейшим нарастанием полиорганной недостаточности, развитием центральной гипертермии, электролитных нарушений.

Модель зависимости вероятной летальности атеротромботического ИИ от тяжести ПОН, определенной по шкале SAPS-II в баллах в первые 48 часов интенсивной терапии заболевания, имеет следующий вид:

$$y = \frac{e^{-4,0725 + ,112549x}}{1 + e^{-4,0725 + ,112549x}}$$

где y – вероятная летальность в %, x – тяжесть ПОН, выраженная в баллах по шкале SAPS-II.

График данной закономерности также может быть разделен на пять фрагментов (Рис. 1).

Первый фрагмент «нижнего плато» соответствует оценке по шкале SAPS-II до 17 баллов, вероятная летальность у этих пациентов достигает 10,35%. Средняя скорость прироста вероятной летальности составляет 0,61%/балл. В данной группе явления органной недостаточности могут быть представлены церебральной недостаточностью в степени поверхностного оглушения.

Второй фрагмент – «нижний изгиб», для атеротромботического подтипа соответствует диапазону 18–27 баллов, вероятная летальность при данной тяжести составляет 10,35%–26,24%, средняя скорость прироста вероятной летальности – 1,59%/балл. У пациентов данной группы развивается более выраженная церебральная недостаточность до степени глубокого оглушения, имеются начальные проявления дыхательной недостаточности в виде одышки, возможны признаки системной воспалительной реакции в виде гипертермии, лейкоцитоза.

Фрагмент №3 – «быстрый подъём» - при атеротромботическом подтипе соответствует оценке 28–44 балла, при этом вероятная летальность нарастает от 26,24% до 70,67%. Средняя скорость прироста вероятной летальности – 2,61%/балл. В данной группе пациентов развивается клиника синдрома полиорганной недостаточности, церебральная недостаточность достигает степени глубокого оглушения и сопора, иногда комы I степени, развивается дыхательная недостаточность, главным образом паренхиматозная на фоне аспирационного синдрома, тяжёлого трахеобронхита и пневмонии, в ряде случаев требующая проведения инвазивной ИВЛ. Имеет место нестабильность гемодинамики в виде тахикардии, артериальной гипертензии, но сердечно-сосудистая недостаточность с необходимостью вазопрессорной поддержки в данной группе не наблюдается.

Фрагмент «верхнего изгиба» характеризуется диапазоном по шкале SAPS-II 45–55 баллов, вероятная летальность в данной группе – 70,67–89,26%, средняя скорость прироста вероятной летальности – 1,69%/балл. У пациентов данной группы церебральная недостаточность достигает уровня сопора – комы II степени, наиболее часто комы I степени, имеет место дыхательная недостаточность с необходимостью проведения ИВЛ; дыхательная недостаточность чаще вентиляционного типа с нарушением частоты и ритма дыхания, в ряде

случаев дыхательная недостаточность смешанная. Развивается сердечно-сосудистая недостаточность с необходимостью проведения вазопрессорной поддержки низкими и средними дозами вазопрессоров (для допамина – менее 10 мкг/кг/мин). Выражен синдром системной воспалительной реакции с фебрильной гипертермией, лейкоцитозом. В ряде случаев наблюдаются электролитные нарушения: гипер- и гипокалиемия. Острого повреждения почек тяжёлой степени у данных пациентов не зафиксировано.

Фрагмент №5 – «верхнее плато» – соответствует оценке выше 55 баллов по шкале SAPS-II с уровнем вероятной летальности 90,29–100%. У пациентов данной группы в наибольшей степени выражен синдром полиорганной недостаточности, большинство пациентов в коме II-III степени, всем проводится инвазивная ИВЛ, наблюдается дыхательная недостаточность вентиляционно-паренхиматозного типа. У большинства пациентов развивается сердечно-сосудистая недостаточность с необходимостью поддержки средними и высокими дозами вазопрессоров, наблюдается развитие острого повреждения почек с гиперкреатининемией более 300 мкмоль/л, олиго- и анурией. Развивается гипернатриемия, центральная гипертермия. В данной группе развиваются выраженные церебральные осложнения в виде отёка и дислокации головного мозга, окклюзионной гидроцефалии, обуславливающие нарастание тяжести полиорганной дисфункции.

При сравнительном анализе полученных регрессионных моделей для кардиоэмболического и атеротромботического подтипа необходимо отметить, что при сопоставимой вероятной летальности при оценке до 17 баллов по шкале SAPS-II, при большей степени тяжести происходит увеличение скорости нарастания вероятной летальности для обоих подтипов. Скорость нарастания вероятной летальности при кардиоэмболическом подтипе достигает максимума («быстрый подъём») уже при значениях тяжести 22–34 балла SAPS-II, в то время как при атеротромботическом подтипе только при значениях 27–44 балла, что обуславливает достоверно более высокую вероятную летальность при кардиоэмболическом подтипе на уровне 30–45 баллов SAPS-II ($p < 0,05$). При большей тяжести полиорганной недостаточности различия между подтипами статистически недостоверны.

Полученные закономерности могут быть рассмотрены с точки зрения теории самоорганизующихся систем [16]. В данном случае тяжёлый ИИ представляет из себя подобную систему, ключевым свойством которой является наличие управляющих параметров. Воздействие управляющих параметров приводит систему в состояние стабилизации, или аттрактора; в зоне аттрактора система в наименьшей степени подвержена воздействию флуктуаций, то есть внешних факторов. Управляющими параметрами в данном случае выступают патогенетические механизмы прогрессирования ИИ и развития ПОН, которые обуславливают летальный исход. Аттракторами являются области наименьшей и наибольшей летальности, в которых прогрессирование ИИ и развитие ПОН отсутствует или достигает максимума, соответственно. Характеристикой всей системы является уровень вероятной летальности. Внешними факторами являются мероприятия интенсивной терапии, направленные на купирование патогенетических механизмов, приводящих к прогрессированию ИИ (отёка головного мозга, гипоксии, сердечно-сосудистой недостаточности и ПОН в целом).

Как видно, при нарастании влияния управляющих параметров (прогрессировании ИИ и ПОН) система становится всё менее чувствительной к воздействию внешних факторов (интенсивной терапии). Описание зон нестабильности системы, в которых вероятная летальность нарастает наиболее быстро, позволяет определить критерии необходимости увеличения интенсивности лечебных мероприятий, что может быть реализовано в виде усиления осмотической терапии или антибиотикотерапии, более раннего начала респираторной поддержки.

В данном случае, характеристикой тяжёлого ИИ как самоорганизующейся системы принята вероятная летальность, критерием управляющих параметров – степень тяжести полиорганной недостаточности по шкале SAPS-II в первые 48 часов интенсивной терапии.

Полученные данные указывают на необходимость интенсификации лечебных мероприятий при кардиоэмболической подтипе ИИ при более низкой степени тяжести ПОН в сравнении с атеротромботическим подтипом, а именно при оценке до 35 баллов по шкале SAPS-II.

Выводы.

1. С неблагоприятным исходом тяжёлого ИИ ассоциированы кардиоэмболический подтип, более низкая оценка по ШКГ, дыхательная недостаточность и необходимость в проведении ИВЛ, сердечно-сосудистая недостаточность и необходимость в проведении вазопрессорной поддержки, более высокая оценка по шкалам SOFA и SAPS-II.
2. Полиорганная недостаточность является одним из ведущих факторов неблагоприятного исхода тяжёлого ишемического инсульта. При этом ИИ кардиоэмболического подтипа ассоциируются с худшим прогнозом в сравнении ИИ атеротромботического подтипа при тяжести ПОН от 30 до 45 баллов по шкале SAPS-II.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Силкин В. В. – оценка состояния проблемы, сбор и обработка фактического материала, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста статьи;

Ершов В. И. – идея исследования, дизайн исследования, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Чалый В. А. – оценка состояния проблемы, консультативная помощь в сборе и обработке данных, коррекция текста статьи;

Бредихин А. Ю. – дизайн исследования, коррекция текста статьи;

Лозинская Т. Ю. – оценка состояния проблемы, написание текста статьи;

Сафронов Е. Ю. – консультативная помощь в интерпретации результатов, коррекция текста статьи.

Список литературы:

1. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. 2. 112-132. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
2. Thomas H., Diamond J., Vieco A., Chaudhuri S., Shinnar E., Cromer S., Perel P., Mensah G.A., Narula J., Johnson C.O., Roth G.A, Moran A.E. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. Glob Heart. 2018. Sep. 13(3). 143-163. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.09.511
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. 3. 5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1
4. Ершов В.И., Белкин А.А., Заболотских И.Б., Горбачев В.И., Грицан А.И., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Лейдерман И.Н., Щеголев А.В., Петриков С.С., Солодов А.А., Газенкамф А.А., Чирков А.Н., Силкин В.В., Сухотин С.К., Шамаев С.Ю., Горбачев С.В., Фишер В.В., Балаев И.В., Садриев Р.Р., Мирошниченко И.В., Карпец А.В., Редюков А.В., Султанова И.В., Зыбин К.Д., Тихомирова А.А., Конарева Т.И., Ходченко В.В., Зарипов Р.Ш., Борцов Н.А., Голубкина А.А., Горбунов Д.А., Туханов В.В., Ершова С.В., Мещеряков А.О., Кузьмичев Д.А., Болодурин К.С., Брагина Н.В., Стадлер В.В., Катасонов А.Г. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: сравнительный анализ

- исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020. 4. 28–41. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
5. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993. Jan. 24(1). 35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
 6. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. *Intensive Care Med*. 2019. Sep. 45(9). 1177-1189. doi: 10.1007/s00134-019-05705-y
 7. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019. Dec. 50(12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
 8. Hannawi Y., Hannawi B., Rao C.P., Suarez J.I., Bershad E.M. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis*. 2013. 35(5). 430-443. doi:10.1159/000350199
 9. Chen Z., Venkat P., Seyfried D., Chopp M., Yan T., Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. *Circ Res*. 2017. 121(4). 451-468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311170
 10. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Танащян М.М., Шабалина А.А., Костырева М.В. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016. 1. 6-13.
 11. Гердт А.М., Шутов А.М., Белова Л.А., Губарева Е.А. Прогностическое значение острого повреждения почек у больных инсультом. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021. 1. С. 26-38. doi: 10.34014/2227-1848-2021-1-26-38
 12. Xu X., Yuan L., Wang W., Xu J., Yang Q., Zhu Y., Xu Y., Yang K., Ge L., Huang X., Zhou Z. Systemic Inflammatory Response Syndrome and Outcomes in Ischemic Patients Treated with Endovascular Treatment. *Clin Interv Aging*. 2020. Dec. 8. 2331-2340. doi: 10.2147/CIA.S281865
 13. Berger B., Gumbinger C., Steiner T., Sykora M. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit. *J Crit Care*. 2014. 29(2). 241-248. doi:10.1016/j.jcrc.2013.11.001
 14. Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Гулевская Т.С., Рябинкина Ю.В. Тяжелый инсульт и синдром полиорганной недостаточности. *Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2013. 1. 26-30.
 15. Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L., Li S., Hu W. Risk Factors for Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Stroke Patients. *PLoS One*. 2016. Nov. 11(11). e0167189. doi: 10.1371/journal.pone.0167189
 16. Чирков А.Н., Ершов В.И. Прогностическое значение водно-электролитных нарушений в острейшем периоде тяжелого ишемического инсульта. *Анестезиология и реаниматология*. 2016. 6. 404-407. doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-404-407
 17. Gattlinger T., Posekany A., Niederkorn K., Knoflach M., Poltrum B., Mutzenbach S., Haring H.P., Ferrari J., Lang W., Willeit J., Kiechl S., Enzinger C., Fazekas F.; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Feb. 50(2). 349-356. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022863
 18. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the

European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996. Jul. 22(7). 707-710. doi: 10.1007/BF01709751

19. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in *JAMA*. 1994. May. 271(17). 1321]. *JAMA*. 1993. 270(24). 2957-2963. doi:10.1001/jama.270.24.2957

References:

1. Machinskiy P.A., Plotnikova N.A., Ul'yankin V.E., Rybakov A.G., Makeev D.A. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2019. 2. 112-132. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-11. in Russian.
2. Thomas H., Diamond J., Vieco A., Chaudhuri S., Shinnar E., Cromer S., Perel P., Mensah G.A., Narula J., Johnson C.O., Roth G.A., Moran A.E. *Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control*. *Glob Heart*. 2018. Sep. 13(3). 143-163. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.09.511
3. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10 years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2018. 3. 5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1
4. Ershov V.I., Belkin A.A., Zabolotskikh I.B., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Lebedinskii K.M., Protsenko D.N., Leiderman I.N., Shchegolev A.V., Petrikov S.S., Solodov A.A., Gazenkampf A.A., Chirkov A.N., Silkin V.V., Sukhotin S.K., Shamaev S.Yu., Gorbachev S.V., Fisher V.V., Balaev I.V., Sadriev R.R., Miroshnichenko I.V., Karpets A.V., Redyukov A.V., Sultanova I.V., Zybin K.D., Tikhomirova A.A., Konareva T.I., Khodchenko V.V., Zaripov R.Sh., Bortsov N.A., Golubkina A.A., Gorbunov D.A., Tukhanov V.V., Ershova S.V., Meshcheryakov A.O., Kuzmichev D.A., Bolodurin K.S., Bragina N.V., Stadler V.V., Katasonov A.G. Russian multicenter observational clinical study "Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)": a comparative analysis of the outcomes of stroke during mechanical ventilation. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020. 4. 28-41. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-28-41
5. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993. Jan. 24(1). 35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
6. Smith M., Reddy U., Robba C., Sharma D., Citerio G. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. *Intensive Care Med*. 2019. Sep. 45(9). 1177-1189. doi: 10.1007/s00134-019-05705-y
7. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019. Dec. 50(12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
8. Hannawi Y., Hannawi B., Rao C.P., Suarez J.I., Bershad E.M. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis*. 2013. 35(5). 430-443. doi:10.1159/000350199
9. Chen Z., Venkat P., Seyfried D., Chopp M., Yan T., Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. *Circ Res*. 2017. 121(4). 451-468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311170

10. Ryabinkina Yu.V., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Kostyreva M.V. Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2016. 1. 6-13.
11. Gerdt A.M., Shutov A.M., Belova L.A., Gubareva E.A. Prognostic value of acute kidney injury in stroke patients. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021. 1. С. 26-38. doi: 10.34014/2227-1848-2021-1-26-38
12. Xu X., Yuan L., Wang W., Xu J., Yang Q., Zhu Y., Xu Y., Yang K., Ge L., Huang X., Zhou Z. Systemic Inflammatory Response Syndrome and Outcomes in Ischemic Patients Treated with Endovascular Treatment. *Clin Interv Aging*. 2020. Dec. 8. 2331-2340. doi: 10.2147/CIA.S281865
13. Berger B., Gumbinger C., Steiner T., Sykora M. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit. *J Crit Care*. 2014. 29(2). 241-248. doi:10.1016/j.jcrc.2013.11.001
14. Piradov M.A., Gnedovskaya E.V., Gulevskaya T.S., Ryabinkina Yu.V. Severe stroke and multiple organic dysfunction syndrome. *Zhurnal Nevrologii im. B.M. Man'kovs'kogo*. 2013. 1. 26-30.
15. Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L., Li S., Hu W. Risk Factors for Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Stroke Patients. *PLoS One*. 2016. Nov. 11(11). e0167189. doi: 10.1371/journal.pone.0167189
16. Chirkov A.N., Ershov V.I. Prognostic significance of water and electrolyte disorders in the acute period of severe ischemic stroke. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016. 6. 404-407. doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-404-407
17. Gatttringer T., Posekany A., Niederkorn K., Knoflach M., Poltrum B., Mutzenbach S., Haring H.P., Ferrari J., Lang W., Willeit J., Kiechl S., Enzinger C., Fazekas F.; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Feb. 50(2). 349-356. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022863
18. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996. Jul. 22(7). 707-710. doi: 10.1007/BF01709751
19. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in *JAMA*. 1994. May. 271(17). 1321]. *JAMA*. 1993. 270(24). 2957-2963. doi:10.1001/jama.270.24.2957