

Генотипическое ограничение информативности иммунологических предикторов исхода продленных и хронических критических состояний

В. М. Писарев*, А. Г. Чумаченко, А. Р. Калов, А. В. Ильичёв, В. Е. Захарченко, М. В. Петрова

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: В. М. Писарев, А. Г. Чумаченко, А. Р. Калов, А. В. Ильичёв, В. Е. Захарченко, М. В. Петрова. Генотипическое ограничение информативности иммунологических предикторов исхода продленных и хронических критических состояний. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (6): 22–34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-6-2599> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Владимир Митрофанович Писарев, vpisarev@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Определить вклад клеточных показателей иммунной системы и генетического полиморфизма *AQP4* (rs1058427) в прогноз течения и исхода продленных и хронических критических состояний (ПХКС) у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга, в том числе — при развитии пневмонии.

Материалы и методы. В исследование включили пациентов ОРИТ с последствиями мозговых катастроф (инсульты, черепно-мозговые и сочетанные травмы, постоперационные аноксические состояния и опухоли головного мозга), находившихся в ПХКС ($n=464$). Варианты однонуклеотидного полиморфизма rs1058427 гена *AQP4* выявляли у пациентов в выделенной из цельной крови ДНК. Для генотипирования использовали метод тетрапраймерной ПЦР с последующей электрофоретической идентификацией продуктов.

Результаты. При анализе результатов всю когорту пациентов разделили на 3 группы: группа 1 — поступившие без признаков пневмонии в первые 48 ч госпитализации, с последующим ее развитием; группа 2 — поступившие без признаков пневмонии и отсутствием ее развития на протяжении всего периода госпитализации; группа 3 — поступившие с диагностированной при поступлении пневмонией, развившейся в предыдущем лечебном учреждении. Для групп 1 и 2 (поступившие без признаков пневмонии) увеличенные значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) ($p=0,018$, χ^2 , OR=1,8, 95% ДИ: 1,1–3,9, $n=272$) и количества нейтрофилов ($p=0,004$, χ^2 , OR=2,1, 95% ДИ: 1,3–3,5, $n=272$) в 1-й день госпитализации были ассоциированы с повышенным риском развития пневмонии. В этих же группах увеличенное количество нейтрофилов (свыше $6 \times 10^9 / \text{л}$) при госпитализации значимо прогнозировало неблагоприятный исход, но только у пациентов с мажорным генотипом *AQP4* rs1058427 GG ($p=0,049$, лог-ранк тест, 95%ДИ: 1,0–4,5, HR=2,1). В группе 3 (пациенты с диагностированной при поступлении пневмонией) значимую ассоциацию с неблагоприятным исходом обнаружили не только в отношении нейтрофилов ($p=0,019$, лог-ранк тест, HR=3,1, 95% ДИ: 1,3–6,9, $n=149$), но и в отношении ОНЛ ($p=0,026$, лог-ранк тест, HR=2,9, 95% ДИ: 1,3–6,6, $n=149$).

Заключение. Для пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга в ПХКС увеличение количества нейтрофилов свыше $6 \times 10^9 / \text{л}$ при госпитализации значимо прогнозирует неблагоприятный исход только у пациентов — гомозиготных носителей аллеля G *AQP4* rs1058427 (генотип GG). Таким образом, прогностическая ценность повышенного содержания нейтрофилов у пациентов с ПХКС существенно зависит от генетического полиморфизма *AQP4* — гена, контролирующего инициацию миграции иммунных клеток, патогенетически значимой для развития инфекционного процесса. Наличие своеобразных клинико-лабораторных «гено-иммуно-фенотипов» следует учитывать в персонализированной медицине критических состояний.

Ключевые слова: хронические критические состояния; продленные критические состояния; прогностические маркеры; нозокомиальная пневмония; клетки иммунной системы; *AQP4*; генетический полиморфизм; rs1058427

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Informativeness of Immunological Predictors of Prolonged and Chronic Critical Illness Outcome is Limited by Patient's Genotype

Vladimir M. Pisarev*, Anastasiya G. Chumachenko, Amirkhan R. Kalov, Alexander V. Ilyichev, Vladislav E. Zakharchenko, Marina V. Petrova

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Ministry of Education and Science of Russia, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to determine the contribution of cellular immune system parameters and the *AQP4* (rs1058427) genetic polymorphism to the prognosis of course and outcome of patients with sequelae of severe brain injury (SBI), including patients who developed pneumonia.

Materials and Methods. The study included 464 intensive care unit (ICU) patients with prolonged or chronic critical illness (PCCI) admitted to the Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (FSCCICMR) following SBI (strokes, traumatic brain and combined injuries, post-operative anoxic conditions, brain tumor surgery). Variants of the rs1058427 single-nucleotide polymorphism in the *AQP4* gene were detected in DNA isolated from whole blood with organic solvents and using genotyping with tetraprimer PCR followed by electrophoretic identification of the products.

Results. The entire cohort was divided into three groups of patients: those admitted without signs of pneumonia in the first 48 hours of hospitalization but who developed nosocomial pneumonia after 48 hours (group 1); admitted without signs of pneumonia, in whom no signs of pneumonia were detected throughout the hospitalization (group 2); with pneumonia diagnosed upon admission, which developed in the previous medical institution prior to transferring to the FSCCICMR (group 3). For the cohort combining groups 1 and 2 (admitted without signs of pneumonia), increased values of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (OR=1.8, 95% CI: 1.1–3.9, $P=0.0175$, χ^2 , $N=272$) and neutrophil count (OR=2.1, 95% CI: 1.3–3.5, $P=0.0038$, χ^2 , $N=272$) on the first day of hospitalization were associated with an increased risk of pneumonia. In the same cohort, elevated neutrophil counts (over $6 \times 10^9/L$) at admission significantly predicted adverse outcome, but only in the subgroup of patients with the *AQP4* rs1058427 GG major genotype (95% CI: 1.0–4.5, HR=2.1, $P=0.049$, log-rank test). In group 3 (patients with pneumonia diagnosed upon admission), a significant association with adverse outcome was found for both neutrophils and NLR (HR=3.1, 95% CI: 1.3–6.9, $P=0.019$, log-rank test, $N=149$, and HR=2.9, 95% CI: 1.3–6.6, $P=0.026$, log-rank test, $N=149$, respectively) in patients with *AQP4* GG genotype, not in alternative *AQP4* allele T carriers. Thus, the prognostic value of elevated neutrophil counts in patients with PCCI («immunophenotype») depends significantly on the genetic polymorphism of *AQP4*, a gene that controls the initiation of immune cell migration and is pathogenically significant for the development of the infectious process.

Conclusion. For patients with consequences of SBI in PCCI, an increase in neutrophil counts above $6 \times 10^9/L$ upon hospitalization significantly predicts an adverse outcome only in patients homozygous for the *AQP4* rs1058427 G allele (GG genotype). The unique genetically restricted clinical and laboratory phenotype («gene-immunophenotype») could be considered in personalized critical care medicine as an example of a candidate predicting paradigm.

Keywords: chronic and prolonged critical illness; prognostic markers; nosocomial pneumonia; immune system cells; *AQP4*; genetic polymorphism; rs1058427

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Владимир Митрофанович Писарев/Vladimir M. Pisarev: <https://orcid.org/0000-0002-5729-9846>

Анастасия Геннадьевна Чумаченко/Anastasia G. Chumachenko: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2849>

Амирхан Ризуанович Калов/Amirkhan R. Kalov: <https://orcid.org/0000-0003-0915-0999>

Александр Владимирович Ильичёв/Alexander V. Ilyichev: <https://orcid.org/0000-0003-4675-0766>

Владислав Евгеньевич Захарченко/Vladislav E. Zakharchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4873-8007>

Марина Владимировна Петрова/Marina V. Petrova: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Число пациентов в хроническом или пролонгированном критическом состоянии (ХПКС) за последние десятилетия удвоилось и может удвоиться в течение следующего десятилетия [1,2]. Таковых достаточно много и среди пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга (ГМ), нуждающихся в жизнеобеспечении и госпитализированных в ОРИТ [3].

К стойким, персистирующим, длительным, продолжительным критическим состояниям, включая пролонгированные состояния, или ХПКС, относят тяжелые патологические состояния пациентов, нуждающихся в продолжительном применении (не менее 8–21 дня) методов жизнеобеспечения, осуществляемых в отделениях интенсивного лечения и реанимации. Совре-

менные исследования фиксируют как нарастающее увеличение числа таких пациентов, так и высокую частоту у них внутрибольничных осложнений, сопровождающуюся повышенной летальностью.

К отдельной группе пациентов с ХПКС относят пациентов с последствиями тяжелого повреждения ГМ в результате травмы, геморрагического или ишемического инсульта, длительной хирургической операции на ГМ, интоксикации, гипоксического состояния. Подобные пациенты пережили острейшую фазу заболевания с исходом в вегетативное состояние или в состояние малого сознания и нуждаются в продолжительном интенсивном и реабилитационном лечении. Последствия тяжелых повреждений ГМ сопровождаются каскадом па-

тологических реакций не только в ГМ (отек мозга, нарушения церебральной гемодинамики, воспалительные осложнения и т. д.). В патологический процесс последовательно и закономерно вовлекаются сердечно-сосудистая система, органы дыхания, пищеварения, нарушаются функции водного обмена, гормональной регуляции и т. д. Нарушения трофики тканей и функционирования иммунной системы, изменения нутритивного статуса, развитие гипотонии, снижение перфузии тканей с развитием гипоксии и полиорганной недостаточности, присоединение внутрибольничной инфекции и развитие гнойно-воспалительных осложнений замыкают круг патологических реакций, увеличивая вероятность летального исхода [3].

Среди инфекционных осложнений, развивающихся при ПХКС, наиболее часто диагностируют пневмонию. Летальность пациентов с пневмонией (этиологически не относящейся к COVID-19), нуждающихся в госпитализации в ОРИТ, высока, составляя от 13 до 30%. Такая высокая летальность может быть следствием нередких септических осложнений тяжелой пневмонии у пациентов в ОРИТ в результате стойкой дисфункции систем врожденного и адаптивного иммунитета, развивающейся в условиях длительной бактериальной инфекции и дисбиоза микробиоты. Своевременное и адекватное применение антибиотиков, высокотехнологических методов ранней диагностики и лечения, а также биомаркеров способствует снижению летальности при тяжелой пневмонии [4]. Однако, информативная ценность наиболее часто используемых при пневмонии биомаркеров — прокальцитонина и С-реактивного белка проявляется только при лечении — для определения продолжительности использования антибиотиков [4, 5]. Вместе с тем, персонализированные подходы к эффективному лечению пациентов в критических состояниях [1, 2, 6] требуют высокоинформативных маркеров прогноза развития заболевания. Для категории пациентов в ПХКС такие маркеры неизвестны. Поэтому разработка маркеров прогноза течения и исходов тяжелой пневмонии у пациентов в ПХКС является актуальной проблемой медицины критических состояний.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) является биомаркером системного воспалительного ответа, используемым для оценки тяжести состояния и прогноза исхода при различной патологии: нарушениях мозгового кровообращения [7]; заболеваниях сердечно-сосудистой системы [8]; бактериальных, грибковых инфекциях и сепсисе; внебольничной пневмонии; инфекции SARS-CoV-2 [9]; метаболическом синдроме [10]; ревматоидном артрите [11];

различных видах рака [12, 13]; декомпенсированном циррозе печени [14]; тяжелой травме [15]. Количественные значения ОНЛ рассчитываются на основании общего анализа крови путем определения соотношения абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов в единице объема крови. Значение ОНЛ отражает определенный баланс между врожденным иммунным ответом (нейтрофилез/нейтропения) и адаптивными иммунными реакциями (лимфоцитоз/лимфопения) [16, 17].

В настоящее время ОНЛ широко используется как надежный и легкодоступный маркер состояния иммунной системы при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Воспаление выражается резким увеличением значений ОНЛ до 11–17, иногда даже выше 30. Улучшение течения сепсиса, снижение риска летальности связаны со снижением значений ОНЛ ниже 7. ОНЛ помогает отличить более тяжелое заболевание от более легкого. ОНЛ также рассматривается многими авторами как популярный и информативно перспективный биомаркер баланса систем клеточного иммунитета, имеющий перспективы в качестве популяционного предиктора неблагоприятных исходов различных патологических состояний [16, 18, 19, 20].

Нейтрофилы — многофункциональные гранулоцитарные иммунные клетки, необходимые для обеспечения защиты «первой линии» от инвазии патогенов. Однако неконтролируемая активация нейтрофилов может привести к тяжелым, опасным для жизни осложнениям, обусловленным оксидативными реакциями, продукцией радикалов кислорода и азота, цитокинов и других молекул, повреждающих клетки эндотелия сосудов. Благодаря связыванию мембрано-ассоциированных структур нейтрофилов с поверхностными молекулами эндотелия сосудов, может разрушаться гликокаликс и нарушаться целостность эндотелия. Это способствует гипоперфузии тканей, усиливающейся при проникновении активированных нейтрофилов через сосудистую стенку [21, 22].

AQP4 — это белок, экспрессирующийся в различных тканях организма, включая мозг, почки, легкие и иммунную систему. Он формирует водные каналы в мембране клетки. Экспрессия AQP4 способствует образованию отеков, определяет начальные этапы миграции иммунных клеток, поддержание гематоэнцефалического барьера. AQP4 играет значительную роль в развитии патологических состояний. Этот белок контролирует выживание нейронных клеток и Т-клеток, ингибирование AQP4 *in vivo*, снижает количество Т-лимфоцитов в лимфатических узлах с одновременным накоплением в печени.

В 3'-области *AQP4* находится несколько функциональных однонуклеотидных замен. Полиморфизм 3' области *AQP4* вносит вклад в формирование отека мозга после геморрагического инсульта (*AQP4* T rs1058427) [23] и исход черепно-мозговых травм (rs3763043) [24]. Ранее нами было показано, что минорный аллель T *AQP4* rs1058427, расположенный в 3'-области гена, контролирует благоприятные течение и исход сепсиса в группе высокоморбидных пациентов ОРИТ [24]. Также ранее нами было показано, что минорные генотипы *AQP4* rs1058427 увеличивают риск развития легочной гипертензии при эмпирическом лечении плевры [25]. Однако возможное влияние полиморфизма 3'-области гена на информативность клеточных прогностических маркеров оставалась неясной. Так как *AQP4* контролирует миграцию иммунных клеток, а полиморфизм *AQP4* rs1058427 влияет на прогноз при сепсисе и риск развития осложнений при инфекционном заболевании, мы предположили, что прогностическая информативность клеточных маркеров иммунной системы может существенно зависеть от генетического варианта *AQP4*.

Цель исследования — определение вклада клеточных показателей иммунной системы и генетического полиморфизма *AQP4* (rs1058427) в прогноз течения и исход ПХКС у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга, в том числе — при развитии пневмонии.

Материал и методы

Провели неконтролируемое проспективное observational выборочное исследование (решение этического комитета ФНКЦ РР (протокол № 2.2.18 от 20.12.2018 г.). Пациентов включали в исследование в период от июня 2018 г. по август 2021 г.

По нашим предварительным данным летальность у пациентов с последствиями мозговых катастроф, поступивших с пневмонией, составляет примерно 13%, на основании этого рассчитали размер выборки. По формуле для расчета размера выборки:

$n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2$, где t — критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 составляет 1,96), Δ — предельно допустимая ошибка (5%), P — доля случая, в которых встречается изучаемый признак (90), Q — доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (10), $n = 174$.

С учетом того, что частота мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG в московской популяции составляет около 80% [24], требовалось не менее 209 пациентов, чтобы набрать достаточное их число для расчетов по пациентам мажорного генотипа. Половина пациентов выборки поступила с пневмонией, поэтому, чтобы получить необходимое число пациентов мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG как с пневмонией, так и без нее, потребовалось 418 пациентов в когорте. С учетом возможного недостатка всех дан-

ных по ключевым параметрам исследования (по генотипированию, течению и исходу), планируемый размер когорты пациентов решили увеличить на 10–12%. В итоге вся когорта составила 467 пациента.

В результате исключения из когорты вследствие неполных данных (потеря 2-х образцов крови для генотипирования и отсутствия данных об иммунофенотипе при госпитализации у 1 пациента), в анализ включили 464 пациента ОРИТ в ХКПС вследствие мозговых катастроф (инсульты, травмы, аноксические повреждения и опухоли головного мозга, табл. 1). 192 пациента из выборки поступили с пневмонией.

При поступлении пациентов оценивали по значениям показателей шкал SOFA, Чарлсон, CIRS-G, Шкалы комы Глазго.

Аллельные варианты *AQP4* rs1058427 определяли с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции с последующим электрофоретическим разделением и идентификацией окрашенных продуктов в геле. С помощью программы Primer — BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) подбирали и синтезировали в ООО «Евроген» следующие праймеры:

AQP4 1 for 5'-TATTGGCAAACCTGGGGATT-3'

AQP4 2 for 5'-CCCAATCTGTCTCTCTCAA-3'

AQP4 2 rev. 5'-GATTATCAACAATGTCACGAGAAG-3'

AQP4 1 rev 5'-TGCAACCATGTTGTACCTTG-3'

Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Показатели, характер распределения которых подчинялся нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае ненормального распределения количественных данных, их описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (IQR). Переменные, характер распределения которых соответствовал нормальному, при условии равенства дисперсий сравнивали в группах с помощью t -критерия Стьюдента. При отличии характера распределения от нормального — с помощью U -критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений, соотношения которых в сравниваемых группах анализировали с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность выборки (при $n > 100$) и точного метода Фишера (ТМФ) при $n < 100$. Статистический анализ проводили с использованием двустороннего критерия, с уровнем значимости $p = 0,05$. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). При анализе выживаемости по Каплан–Майеру выполняли логранговый тест. Результаты представили как отношение рисков события (hazard ratio, HR) с 95% доверительным ин-

тервалом (ДИ). Результаты регрессионного анализа Кокса представили как отношение рисков события (hazard ratio, HR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При прогнозе вероятности неблагоприятного исхода (летальности), применяли метод ROC-кривых и логистический регрессионный анализ. По литературным данным нормальное значение ОНЛ составляет 0,78–3,53 [26]. Исходя из данных соображений мы предположили, что значение ОНЛ выше 4 может являться фактором риска, так данная величина выходит за границы нормы. Для определения точки отсечения содержания лимфоцитов и нейтрофилов использовали ROC-анализ. Точку отсечения устанавливали на основании наивысшего значения индекса Юдена для соответствия оптимальному соотношению чувствительности (*Se*) и специфичности (*Sp*). Многофакторный регрессионный анализ проводили обратным пошаговым методом Вальда. Значимыми

считали различия при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программ SPSS Statistics (версия 27), MedCalc (версия 11.6) и SigmaStat (версия 3.5).

Результаты

В исследуемую когорту включили пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга (табл. 1).

На рис. 1 представили данные летальности пациентов по дням госпитализации. Как видно из рисунка, летальность во всей когорте варьировала по дням госпитализации (рис. 1, а). У пациентов с развитием пневмонии в период госпитализации (группа 1) летальность характеризовалась существенным подъемом с 10 по 30 дни, с пиками до 5 случаев в день (рис. 1, с), что могло отражать предрасположенность к ее

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование, n = 464.

Показатели	Значения показателей
Женщины, n (%)	186 (40%)
Возраст, лет, Me (IQR)	58 (43–67)
Оценка по шкале SOFA при поступлении, баллы, Me (IQR)	2 (1–3)
Сахарный диабет, n (%)	35 (7%)
Значение индекса коморбидности Чарлсон, баллы, Me (IQR)	8 (6–10)
Оценка коморбидности по шкале CIRS-G, баллы, Me (IQR)	14 (11–18)
Оценка по шкале комы Глазго (ШКГ), баллы, Me (IQR)	14 (10–15)
Длительность госпитализации, дни Me (IQR)	46 (30–66)
Летальность, n (%)	63 (14%)
Последствие ишемического инсульта, n (%)	156 (34%)
Последствия геморрагического инсульта, n (%)	114 (25%)
Последствия аноксических повреждений мозга, n (%)	26 (6%)
Последствия травм головного мозга, n (%)	99 (21%)
Новообразования головного мозга, n (%)	44 (9%)
Последствия тяжелого течения COVID-19, n (%)	10 (2%)
Другое*, n (%)	15 (3%)

Примечание.* — энцефалопатия смешанного генеза, последствия перенесенной нейроинфекции, цереброваскулярная болезнь, энцефаломиелополинейропатия, цереброваскулярная болезнь.



Рис. 1. Летальность пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга в ПХКС по дням госпитализации.

Таблица 2. Зависимость частоты развития летального исхода от демографических показателей, оценочных шкал и клеточных параметров (логистический регрессионный анализ).

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*		ТМФ
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	корр. ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)
Индекс Чарлсон	1,25(1,134–1,371)	<0,001	1,26 (1,138–1,394)	<0,001	2,2 (1,4–3,4)
ШКГ	0,852 (0,787–0,923)	<0,001	0,849 (0,78–0,93)	<0,001	3,0 (1,8–5,0)
CIRS-G	1,108 (1,056–1,164)	<0,001	—	—	2,4 (1,5–3,8)
SOFA	1,22 (1,101–1,351)	<0,001	—	—	3,0 (1,8–5,0)
ОНЛ	1,22 (1,101–1,351)	<0,001	1,038 (1,003–1,074)	0,035	1,8 (1,1–2,8)
Нейтрофилы	1,058 (1,002–1,116)	0,042	—	—	2,4 (1,5–4,0)
Лимфоциты	0,928 (0,748–0,153)	0,5**	—	—	—
Пол	0,84*** (0,484–1,456)	0,533**	—	—	—
Возраст	1,034 (1,016–1,053)	<0,001	—	—	2,2 (1,4–3,4)

Примечание. Показатели, не вошедшие в модель многофакторного регрессионного анализа: CIRS-G, SOFA, нейтрофилы, лимфоциты, пол, возраст. * — критерий согласия Хосмера–Лемешоу, $p=0,799$; $\chi^2=4,6$; $DF=8$, процент правильно классифицированных случаев 86,3; ** — регрессия статистически не значима, $p>0,05$; *** — ОШ представили для женщин.

Таблица 3. Зависимость частоты развития летального исхода от демографических показателей, оценочных шкал и клеточных параметров в 1-й день госпитализации, пациенты с генотипом AQP4 rs1058427 GG ($n=372$, логистический регрессионный анализ).

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*		ТМФ
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	корр. ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)
Индекс Чарлсон	1,23 (1,1–1,37)	<0,001	1,243 (1,112–88)	<0,001	2,4 (1,5–4,0)
ШКГ	0,86 (0,79–0,937)	0,001	0,858 (0,78–0,94)	0,001	2,7 (1,6–4,8)
CIRS-G	1,101 (1,04–1,162)	<0,001	—	—	2,1 (1,3–3,5)
SOFA	1,198 (1,075–1,34)	0,001	—	—	2,7 (1,6–4,8)
ОНЛ	1,057 (1,02–1,096)	0,002	1,041 (1,002–1,08)	0,037	2,0 (1,1–3,3)
Нейтрофилы	1,11 (1,03–1,195)	0,005	—	—	2,5 (1,5–4,3)
Лимфоциты	0,96 (0,79–1,18)	0,7**	—	—	—
Пол	0,76*** (0,4–1,4)	0,382**	—	—	—
Возраст	1,032 (1,013–1,053)	0,001	—	—	2,5 (1,5–4,1)

Примечание. Показатели, не вошедшие в модель многофакторного регрессионного анализа: CIRS-G, SOFA, нейтрофилы, лимфоциты, пол, возраст. * — критерий согласия Хосмера–Лемешоу, $p=0,756$; $\chi^2=5,02$; $DF=8$, процент правильно классифицированных случаев 85,9; ** — регрессия статистически не значима, $p>0,05$; *** — ОШ представили для женщин.

раннему развитию. У пациентов, госпитализированных с пневмонией (группа 3), пики повышения летальности в течение первого месяца госпитализации носили более сглаженный характер, количественно не превышая 3 пациентов в день (рис. 1, б).

При поступлении пациентов с уже развившейся пневмонией, либо предрасположенных к ее развитию в ранние сроки госпитализации представляло интерес выявление клинических и клинико-лабораторных параметров, ассоциированных с неблагоприятным исходом.

На основании логистического регрессионного однофакторного анализа данных всех пациентов ($n=464$) выявили 7 параметров из 9, значимо ассоциированных с летальным исходом (табл. 2). Корректировка с учетом наиболее распространенных ковариатов при многофакторном анализе позволила установить наибольшее влияние на частоту летального исхода у пациентов двух клинических параметров — индекса коморбидности Чарлсон и ШКГ, а также одного интегрального клинико-лабораторного иммунологического параметра — ОНЛ (табл. 2).

Расчеты показали, что при этом увеличение индекса коморбидности Чарлсон на 1 балл ассоциируется с увеличением шанса летального исхода на 26%, уменьшение ШКГ на 1 балл ассоциируется с увеличением шанса летального

исхода на 15%, увеличение ОНЛ на 1 балл ассоциируется с увеличением шанса летального исхода на 3,8%.

Аналогичный анализ провели после разделения всей когорты пациентов на две части, различавшихся, в зависимости от результатов генотипирования аллелей G и T AQP4 rs1058427, по генотипам: GG против GT+ TT. Как видно из табл. 3, при многофакторном анализе у пациентов генотипа GG сохранялись такие же предикторы летального исхода, как и у пациентов всей выборки (индекс коморбидности Чарлсон, величина оценки нарушения сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) и величина ОНЛ).

Для носителей аллеля AQP4 T (генотипы GT и TT, $n=92$) сходную информативность обнаружили только в отношении индекса коморбидности Чарлсон (табл. 4). С помощью многофакторной логистической регрессии выявили, что для носителей минорного аллеля T значимыми предикторами летального исхода являются индекс коморбидности Чарльсона и SOFA (табл. 4).

При этом увеличению индекса коморбидности Чарлсон на 1 балл соответствовало увеличение шанса летального исхода на 40,8% (корр. ОШ=1,408; 95% ДИ=1,077; 1,842), а увеличению значения по шкале SOFA на 1 балл соответствовало увеличение шанса летального исхода на 47% (корр. ОШ=1,474; 95% ДИ=1,043;

Таблица 4. Зависимость частоты развития летального исхода от демографических показателей, оценочных шкал и клеточных параметров в 1-й день госпитализации, пациенты с генотипами AQP4 rs1058427 GT и TT ($n=92$, логистический регрессионный анализ).

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*		ТМФ
	ОШ (95% ДИ)	p	корр. ОШ (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)
Индекс Чарлсон	1,35 (1,06–1,7)	0,016	1,408 (1,077–1,842)	0,012	3,1 (1,0–9,9)
ШКГ	0,8 (0,63–1,012)	0,063**	—	—	—
CIRS-G	1,14 (1,02–1,28)	0,022	—	—	2,5 (1,0–6,7)
SOFA	1,4 (1,02–1,9)	0,036	1,474 (1,043–2,081)	0,028	5,6 (1,3–24,5)
ОНЛ	1,06 (0,97–1,15)	0,21**	—	—	—
Нейтрофилы	1,01 (0,936–1,097)	0,748**	—	—	—
Лимфоциты	0,59 (0,23–1,53)	0,278**	—	—	—

Примечание. Показатели, не вошедшие в модель многофакторного регрессионного анализа: ШКГ, CIRS-G, ОНЛ, нейтрофилы, лимфоциты. * — критерий согласия Хосмера–Лемешоу, $p=0,64$; $\chi^2=6,08$; $DF=8$, процент правильно классифицированных случаев 85,6; ** — регрессия статистически не значима, $p>0,05$.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции предикторов, входящих в модель многофакторной логистической регрессии.

	Показатели	Индекс Чарлсон, $r(p)$	ШКГ, $r(p)$	ОНЛ, $r(p)$	SOFA, $r(p)$
Все пациенты, $n=464$	Индекс Чарлсон	—	-0,031 (0,505)	0,130** (0,0056)	—
	ШКГ	-0,031 (0,505)	—	-0,236** (0,0001)	—
	ОНЛ	0,130** (0,0056)	-0,236** (0,0001)	—	—
Генотип AQP4 GG, $n=372$	Индекс Чарлсон	—	-0,029 (0,58)	0,167** (0,00135)	—
	ШКГ	-0,029 (0,58)	—	-0,210** (0,0001)	—
	ОНЛ	0,167** (0,00135)	-0,210** (0,0001)	—	—
Генотип AQP4 GT/TT, $n=92$	Индекс Чарлсон	—	—	—	-0,005 (0,962)
	SOFA	-0,005 (0,962)	—	—	—

Примечание. ** — корреляция Спирмена значима на уровне 0,01.

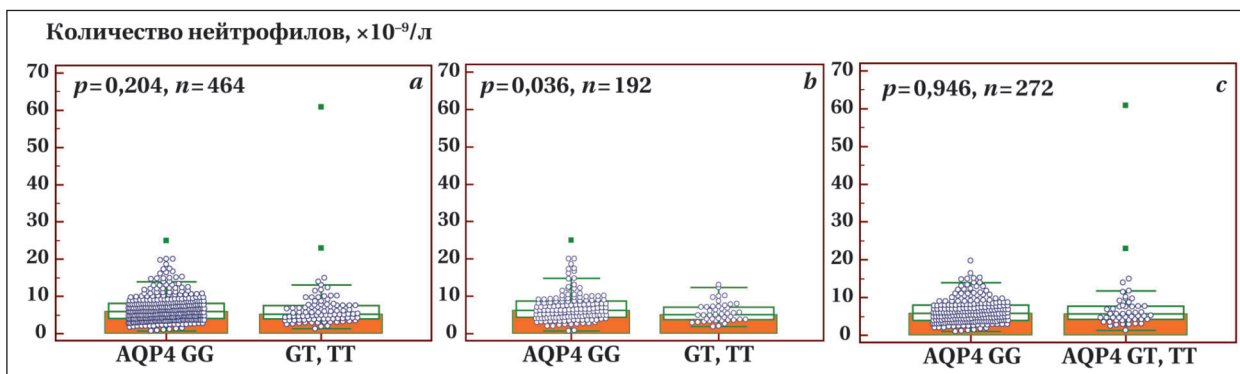


Рис. 2. Количество нейтрофилов в крови у пациентов в ПХКС с различными генотипами AQP4 rs1058427 в зависимости от наличия пневмонии при поступлении.

Примечание. *a* — все пациенты. Me (IQR) для носителей мажорного генотипа AQP4 GG — $6,0 \times 10^{-9}/л$ (4,1; 8,2), Среднее значение (σ) — $6,6 \times 10^{-9}/л$ ($\pm 3,5$). Me (IQR) для носителей минорных генотипов AQP4 GT, TT — $5,2 \times 10^{-9}/л$ (3,9; 7,6), M (σ) — $6,7 \times 10^{-9}/л$ ($\pm 6,6$). *b* — пациенты, поступившие с пневмонией (группа 3). Me (IQR) для носителей мажорного генотипа AQP4 GG — $6,2 \times 10^{-9}/л$ (4,4; 8,7), M (σ) — $7,1 \times 10^{-9}/л$ ($\pm 3,9$). Me (IQR) для носителей минорных генотипов AQP4 GT, TT — $5,1 \times 10^{-9}/л$ (3,7; 7,2), M (σ) — $5,7 \times 10^{-9}/л$ ($\pm 2,6$). *c* — пациенты, поступившие без пневмонии. Me (IQR) для носителей мажорного генотипа AQP4 GG — $5,8 \times 10^{-9}/л$ (3,9; 8,0), M (σ) — $6,3 \times 10^{-9}/л$ ($\pm 3,2$). Me (IQR) для носителей минорных генотипов AQP4 GT, TT — $5,6 \times 10^{-9}/л$ (4,2; 7,7), M (σ) — $7,6 \times 10^{-9}/л$ ($\pm 8,6$). Тест Манна–Уитни.

2,08). Однако, а отличие от пациентов генотипа AQP4 GG, у носителей аллеля Т клинико-лабораторный показатель ОНЛ не являлся прогностическим биомаркером летального исхода ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе (табл. 4). Аналогичные данные, подтверждающие избирательность прогностической ценности клеточных маркеров иммунной системы (нейтрофилов и ОНЛ, но не лимфоцитов) только у пациентов генотипа AQP4 rs1058427 GG получили и при использовании регрессии Кокса (приложение).

Следует отметить, что корреляционные связи между предикторами, входящими в модели многофакторных регрессий, оставались слабыми или совсем отсутствовали как при анализе всей когорты пациентов, так и при ее разделении по генотипам AQP4 rs1058427 (табл. 5).

У пациентов всей выборки и у пациентов, поступивших в лечебное учреждение без пневмонии (группы 1 и 2) количество нейтрофилов значимо не различалось (рис. 2, *a, c*). Однако у пациентов, поступивших с пневмонией (группа 3), обнаружили различия: у носителей ми-

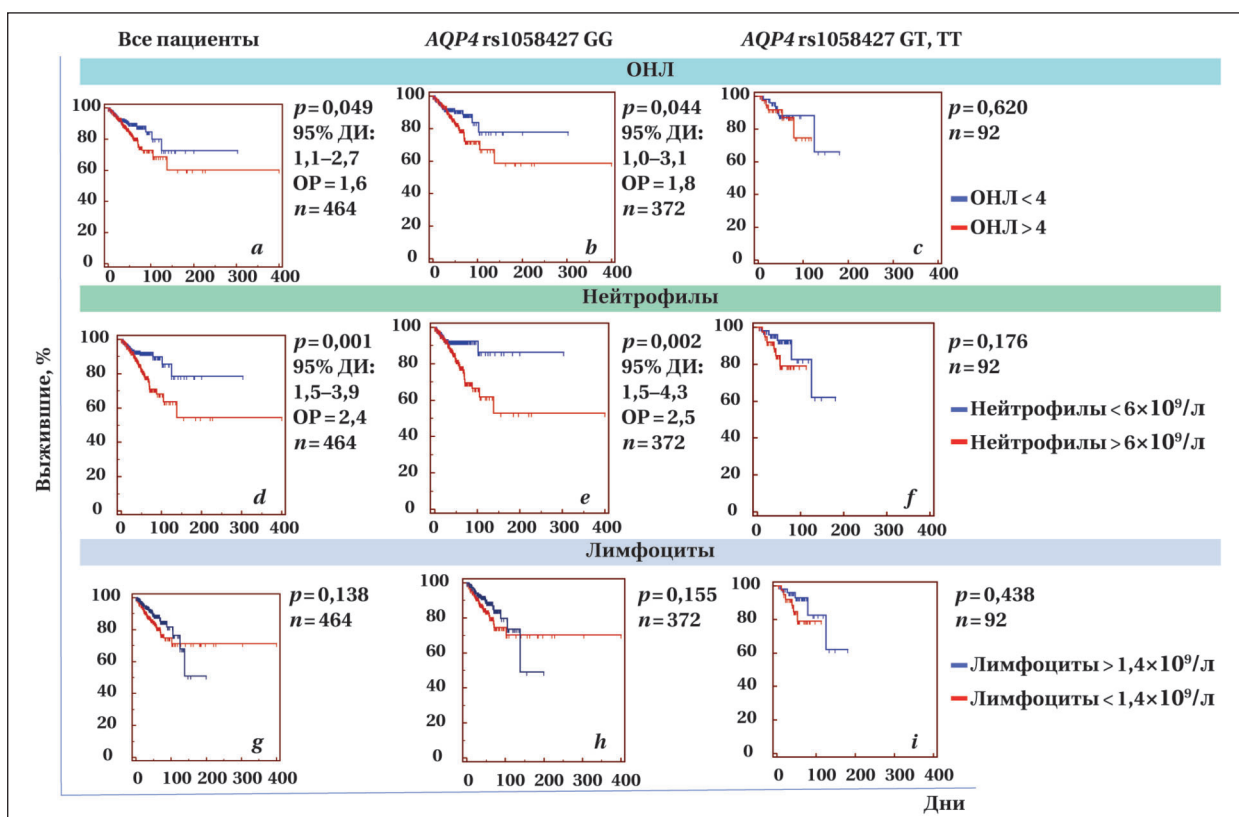


Рис. 3. Связь значений ОНЛ, количества нейтрофилов и лимфоцитов с исходом у пациентов в ПХКС.

Примечание. Здесь и на рис. 4–5: *a* — значения ОНЛ, все пациенты; *b* — значения ОНЛ, пациенты генотипа *AQP4* rs1058427 GG; *c* — значения ОНЛ, пациенты генотипов *AQP4* rs1058427 GT, TT; *d* — количество нейтрофилов, все пациенты; *e* — количество нейтрофилов, пациенты генотипа *AQP4* rs1058427 GG; *f* — количество нейтрофилов, пациенты генотипов *AQP4* rs1058427 GT, TT; *g* — количество лимфоцитов, все пациенты; *h* — количество лимфоцитов, пациенты генотипа *AQP4* rs1058427 GG; *i* — количество лимфоцитов, пациенты генотипов *AQP4* rs1058427 GT, TT.

норного аллеля *AQP4* T содержание нейтрофилов оказалось ниже (медианные значения 6,2 (GG) и $5,1 \times 10^9/\text{л}$ (GT, TT), $p=0,036$, Манн–Уитни тест, $n=192$, рис. 2, *b*).

Для пациентов, поступивших без пневмонии значения ОНЛ выше 4 ($p=0,018$, χ^2 , OR=1,8, 95% ДИ: 1,1–3,9, $n=272$) и количества нейтрофилов больше $6 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,004$, χ^2 , OR=2,1, 95% ДИ: 1,3–3,5, $n=272$) в 1-й день госпитализации были ассоциированы с повышенным риском развития пневмонии.

При последующем анализе с помощью лог-ранк теста определили, что величина ОНЛ в 1-й день госпитализации прогнозировала исход для пациентов всех генотипов *AQP4* rs1058427 ($p=0,049$, лог-ранк тест, 95% ДИ: 1,1–2,7, HR=1,6, $n=464$, рис. 3, *a*). Для пациентов мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG ассоциация сохранялась ($p=0,044$, 95% ДИ: 1,0–3,1, HR=1,8, $n=372$, рис. 3, *c*). Однако у пациентов — носителей минорного аллеля T (генотипы GT и TT) не обнаружили даже тенденции к связи значений ОНЛ и неблагоприятного исхода ($p=0,621$, $n=92$, рис. 3, *c*).

Анализ показал, что связь увеличения значения относительного маркера — ОНЛ и летального исхода вторична, существует благодаря

увеличенному содержанию нейтрофилов, и возможной тенденции к снижению количества лимфоцитов у ряда пациентов (последняя была статистически незначима). Именно этот иммунотип — ОНЛ выше 4 — прогнозировал неблагоприятный исход не только для всех пациентов выборки ($p=0,001$, лог-ранк тест, 95% ДИ: 1,5–3,9, HR=2,4, $n=464$, рис. 3, *d*), но и для пациентов мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG ($p=0,002$, лог-ранк тест, 95% ДИ: 1,5–4,3, HR=2,5, $n=372$, рис. 3, *e*). Для пациентов альтернативных генотипов такой связи не обнаружили ($p=0,176$, $n=92$, рис. 3, *f*). При этом другой потенциальный маркер системы адаптивного иммунитета — количество лимфоцитов, определяемое при поступлении пациентов, не был связан с исходом — независимо от генотипов *AQP4* пациентов (рис. 3, *g, h, i*).

Свыше 40% пациентов выборки поступили в лечебное учреждение с пневмонией (группа 3). Частоты генотипов *AQP4* rs1058427 пациентов, поступивших с пневмонией (GG — 78%, GT — 21%, TT — 1%, соответствует закону Харди–Вайнберга, $p=0,657$, $\chi^2=0,2$, $n=192$), и без пневмонии (GG — 82%, GT — 16%, TT — 2%, соответствует закону Харди–Вайнберга, $p=0,116$, $\chi^2=2,5$, $n=272$),

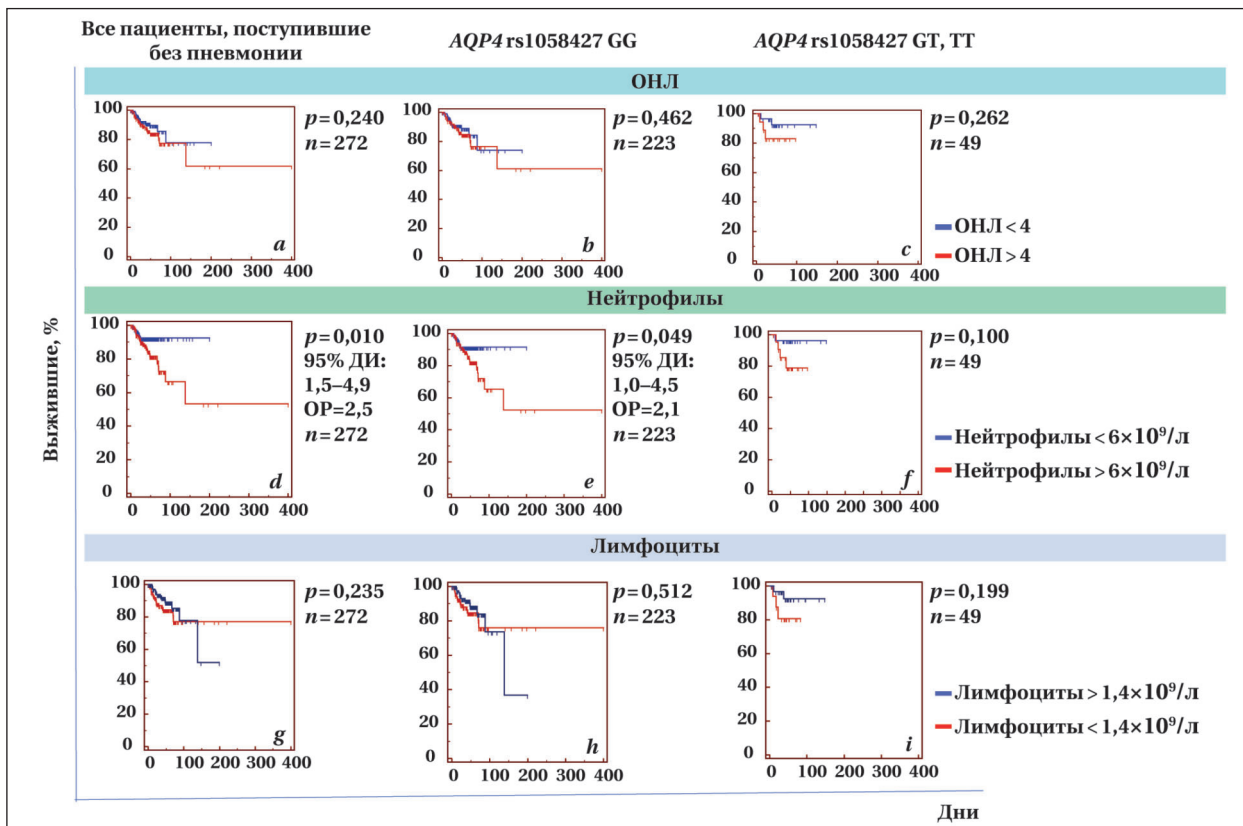


Рис. 4. Связь значений ОНЛ, количества нейтрофилов и лимфоцитов с исходом у пациентов групп 1 и 2, поступивших без пневмонии.

не различалась. Для пациентов, поступивших без пневмонии (группы 1 и 2), величина ОНЛ как прогностического маркера, была статистически не значима ($p=0,240$, $n=92$, рис. 4, *a*). При раздельном анализе пациентов с различными генотипами *AQP4* rs1058427 также не выявили закономерностей (рис. 4, *b*, *c*). Только увеличенное количество нейтрофилов значимо прогнозировало неблагоприятный исход для пациентов, поступивших без пневмонии (группы 1 и 2, $p=0,010$, лог-ранк тест, 95% ДИ: 1,5–4,9, HR=2,5, $n=272$, рис. 4, *d*). Однако при учете генотипа пациентов обнаружили, что связь увеличенного содержания нейтрофилов и неблагоприятного прогноза была значима только для пациентов мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG ($p=0,049$, лог-ранк тест, 95% ДИ: 1,0–4,5, HR=2,1, $n=223$, рис. 4, *e*). Для носителей минорного аллеля такая ассоциация отсутствовала ($p=0,100$, $n=49$, рис. 3, *f*). Содержание циркулирующих лимфоцитов при поступлении для пациентов, поступивших без пневмонии (группы 1 и 2), не было связано с исходом независимо от генотипов *AQP4* rs1058427 (рис. 4, *g*, *h*, *i*).

Следует заключить, что значимую связь с неблагоприятным исходом такого иммунофенотипа, как увеличенное содержание нейтрофилов (свыше 6×10^9 /л) у пациентов в ПХКС, поступивших без признаков пневмонии, на-

блюдали лишь при сочетании с мажорным генотипом *AQP4* rs1058427 GG. Таким образом, наличие такого комбинированного «гено-иммунофенотипа», как генотип *AQP4* rs1058427 GG и количество нейтрофилов в циркуляции, превышающее 6×10^9 /л у пациента без признаков пневмонии при госпитализации определяет высокий риск летального исхода.

В группе пациентов всех генотипов, поступивших с пневмонией (группа 3), выявили тенденцию к увеличению летальности при превышении значения ОНЛ выше 4 в день поступления ($p=0,096$, лог-ранк тест, рис. 5, *a*). Статистическую значимость связи повышенного значения ОНЛ и летального исхода в данной группе пациентов отметили только у носителей аллеля G в гомозиготном состоянии ($p=0,026$, лог-ранк тест, HR=2,9, 95% ДИ: 1,3–6,6, $n=149$, рис. 5, *b*). У носителей минорного аллеля T не выявили даже тенденции к увеличению летальности при значении ОНЛ более 4 ($p=0,65$, $n=43$, рис. 5, *c*).

Увеличение содержания нейтрофилов в крови выше 6×10^9 /л прогнозировало неблагоприятный исход для всех пациентов, поступивших с пневмонией (группа 3, $p=0,034$, лог-ранк тест, HR=2,3, 95% ДИ: 1,1–4,7, $n=192$, рис. 5, *d*). У пациентов с различными генотипами *AQP4* rs1058427 различия были, как и в отно-

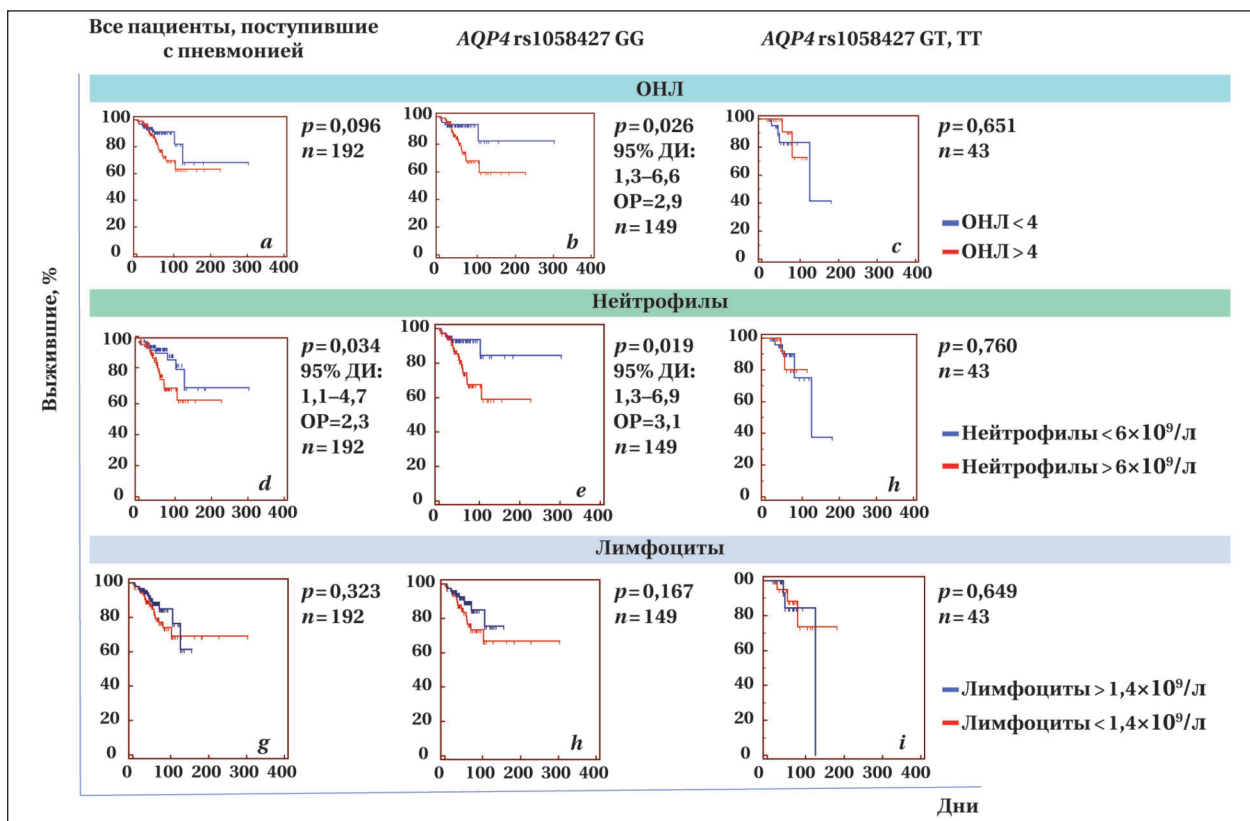


Рис. 5. Связь значений ОНЛ, количества нейтрофилов и лимфоцитов с исходом у пациентов, поступивших с пневмонией.

шении ОНЛ, статистически значимы только для пациентов генотипа *AQP4* rs1058427 GG ($p=0,019$, лог-ранк тест, HR=3,1, 95% CI: 1,3–6,9, $n=149$, рис. 5, е). Для пациентов альтернативных генотипов GT, TT прогноз не различался в зависимости от количества нейтрофилов в крови ($p=0,760$, $n=43$, рис. 4, ф).

Сниженное количество лимфоцитов в выборке не было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом ни для пациентов с генотипом *AQP4* rs1058427 GG ($p=0,167$, $n=149$, рис. 5, h), ни для носителей минорного аллеля Т ($p=0,649$, $n=43$, рис. 5, i).

Обсуждение

На основании логистического регрессионного анализа выявили, что из лабораторных показателей только повышение количества нейтрофилов (более $6 \times 10^9/\text{л}$) и значений производного маркера — ОНЛ (превышающих норму, то есть более 4) ассоциировались с неблагоприятным исходом у пациентов с последствиями тяжелого повреждения головного мозга в ПХКС (табл. 2). Проведение лог-ранк теста подтвердило неблагоприятный прогноз при анализе всей когорты пациентов с разделением использованием обоих показателей в качестве прогностических биомаркеров (рис. 3). Однако дальнейший анализ с разделением всей когорты

на генетически разные подгруппы выявил ограничения прогностической ценности клеточных иммунных показателей, связанные с генетической вариабельностью пациентов по аллелям гена *AQP4*.

Ранее было показано, что минорный аллель *AQP4* rs1058427 ассоциирован с развитием отека головного мозга после геморрагического инсульта [23] и исходом сепсиса у высокоморбидных пациентов [24].

В нашем исследовании в когорте пациентов с последствиями мозговых катастроф, находящихся в ПХКС, впервые продемонстрирован вклад данного аллеля в формировании комплексного гено-иммунофенотипа пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Именно пациенты генотипа *AQP4* GG и иммунофенотипом, характеризующимся повышенными количеством нейтрофилов или значением ОНЛ, обладали значимо высоким риском летального исхода. Для пациентов мажорного генотипа *AQP4* GG ОНЛ выше 4 являлся информативным независимо от факта выявления пневмонии (табл. 3–5). Возможно, это отражает дифференцированное влияние гена *AQP4* на процессы миграции нейтрофилов из костного мозга и лимфоцитов из лимфоузлов, выраженные при активации инфекционного процесса. У пациентов мажорного генотипа *AQP4*, поступивших с пнев-

монией, количество нейтрофилов было выше (рис. 2), что, возможно, является причиной ассоциации обоих биомаркеров с летальностью.

Можно полагать, что наличие минорного аллеля Т в регуляторной 3'-нетранслируемой области гена *AQP4* rs1058427 у пациентов в ПХКС определяет изменение экспрессии гена *AQP4* в клетках-предшественниках нейтрофилов, и как следствие — уменьшение их миграции в кровотоки. Популяции незрелых нейтрофилов содержат субпопуляции гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток (ГМСК) [27, 28], и при относительно сниженном содержании нейтрофилов в циркуляции следует ожидать уменьшения количества ГМСК. В этом случае сниженный потенциал провоспалительной и антибактериальной активности всей массы нейтрофилов, как ключевых клеток врожденного иммунитета, может быть компенсирован лучшими условиями для развития антибактериального адаптивного иммунитета вследствие ожидаемого снижения количества ГМСК — известных супрессоров функциональной активности клеток адаптивного иммунитета [27, 28].

Выявленная нами ассоциация генотипа *AQP4* GG с повышением количества нейтрофилов в кровотоке у пациентов с пневмонией может, наоборот, приводить к большему содержанию циркулирующих ГМСК в крови, и как следствие — большему проявлению их функциональной активности. В результате ослабляется антибактериальная система иммунитета и увеличивается риск летального исхода при пневмонии у пациентов в ПХКС. ОНЛ отражает баланс врожденного и адаптивного иммунитета. Увеличенные значения ОНЛ могут свидетельствовать о доминировании провоспалительной активности клеток врожденного иммунитета и/или о подавлении адаптивного иммунитета (тенденция к снижению количества лимфоцитов, способствующих нейтрофил-индуцированному повреждению тканей в местах локализованной инфекции, в том числе — с образованием абсцесса [29], и предрасполагающих к снижению антибактериальной активности, опосредованной Т и В клетками, соответственно).

Полагаем, что помимо увеличения количества нейтрофилов в крови и значения ОНЛ, ключевым компонентом иммунофенотипа, ассоциирующегося с неблагоприятным течением и исходом патологических состояний, включая ПХКС, может стать увеличенное количество ГМСК, способных активироваться под воздействием бактериальных эндотоксинов [30] и ассоциированных с неблагоприятным исходом сепсиса [31].

Увеличение количества нейтрофилов в крови и, как следствие, повышение значений

ОНЛ наблюдаются при разных состояниях, для которых воспаление является ключевым фактором патогенеза: бактериальной и грибковой инфекциях, остром инсульте, инфаркте миокарда, атеросклерозе, травмах, опухолях, послеоперационных осложнениях, то есть при состояниях, характеризующихся повреждением тканей, активацией системного воспалительного ответа и развитием органной недостаточности [15, 16, 18–20]. Увеличение маркеров активации нейтрофилов в 1-й день госпитализации при COVID-19 прогнозировало дальнейший перевод пациентов в ОРИТ, неблагоприятное течение болезни [22].

Низкие значения ОНЛ обычно связаны с благоприятным прогнозом патологических состояний, отражая благоприятный иммунный баланс [31].

Оценка ОНЛ способствует прогнозу исхода пневмонии, ассоциированной с проведением ИВЛ [31, 32], а также пневмонии, развивающейся после тяжелого инсульта. Для последней характерна иммуносупрессия в результате усиления двух процессов — апоптотической гибели лимфоцитов и выхода из костного мозга в кровотоки созревающих нейтрофилов вследствие стимуляции созревания гранулоцитов факторами роста [33, 7].

ИВЛ-ассоциированная пневмония является одним из наиболее тяжелых осложнений у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и считается фактором риска неблагоприятных исходов [35]. Увеличенные значения ОНЛ являются предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ЧМТ и коррелируют с более низкими показателями по шкале комы Глазго [36, 37], что соответствует полученным результатам.

Полученные данные позволяют считать, что исследование генетического полиморфизма пациента (и в частности — *AQP4*) может быть полезным для использования параметров ОНЛ и количества нейтрофилов как компонентов маркерного иммунофенотипа, характеризующих существующий дисбаланс систем иммунитета. Причины селективной прогностической ценности повышенных значений ОНЛ и/или нейтрофилов только у пациентов с ПХКС генотипа *AQP4* rs1058427 GG могут быть связаны с разнообразным функциональным значением молекулы *AQP4* для клеток иммунной системы, нейроглии, эпителия и эндотелия — ключевых «игроков» и клеточных мишеней при различных патологических состояниях, в том числе — при инфекционно-воспалительных процессах [38–40].

Полученные данные обосновывают также целесообразность расширения представления об иммунофенотипах до «предиктивных гено-иммунофенотипов», более «прицельно» харак-

теризующих высокий риск летального исхода при ПХКС.

Поиск и применение комбинированных гено-иммунофенотипов как прогностических биомаркеров, полезных для ранней стратификации пациентов по группам риска, позволит дополнить существующие принципы фенотипирования пациентов в критическом состоянии [41–45] с целью улучшения результатов лечения в формате персонализированной медицины критических состояний.

Заключение

При госпитализации пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга в ПХКС и пневмонией два связанных показателя: увеличение количества нейтрофилов в крови и повышенное значение производного маркера — ОНЛ, свидетельствуют о повышен-

ном риске неблагоприятного течения заболевания только у пациентов мажорного генотипа *AQP4* rs1058427 GG. Следует полагать, что, как и у пациентов, госпитализированных без признаков пневмонии, генотип *AQP4* rs1058427 дополняет потенциал прогностической ценности иммунофенотипа, формируя своеобразный гено-иммунофенотип.

Обнаруженное в данной работе генетическое ограничение информативности распространенного иммунофенотипа ОНЛ при оценке риска неблагоприятного течения ПХКС, учитывающее генетический полиморфизм в комплексе с иммунофенотипом как «гено-иммунофенотип» пациента, можно рассматривать в качестве концептуального инструмента дополнения существующих принципов клинично-лабораторного фенотипирования пациентов в персонализированной медицине критических состояний.

Литература

1. Голубев А. М. Персонализированная медицина критических состояний (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 45–54. Golubev A. M. Personalized critical care medicine (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (4): 45–54. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-45-54.
2. Likhvantsev V. V., Berikashvili L. B., Yadgarov M. Y., Yakovlev A. A., Kuzovlev A. N. The three-steps model of critical conditions in intensive care: introducing a new paradigm for chronic critical illness. *J Clin Med*. 2024; 13 (13): 3683. DOI: 10.3390/jcm13133683. PMID: 38999249.
3. Парфенов А. Л., Петрова М. В., Пичугина И. М., Лугинина Е. В. Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 72–89. Parfenov A. L., Petrova M. V., Pichugina I. M., Luginina E. V. Comorbidity development in patients with severe brain injury resulting in chronic critical condition (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (4): 72–89. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-72-89.
4. Niederman M. S., Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2022; 31: 220123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2022. PMID: 36517046.
5. Méndez R., Menéndez R., Cillóniz C., Amara-Elori I., Amaro R., González P., Posadas T., et al. Initial inflammatory profile in community-acquired pneumonia depends on time since onset of symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198 (3): 370–378. DOI: 10.1164/rccm.201709-1908OC. PMID: 29509439.
6. Белобородова Н. В., Гречко А. В., Гуркова М. М., Зурабов А. Ю., Зурабов Ф. М., Кузовлев А. Н., Меглей А. Ю., с соавт. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 4–14. Beloborodova N. V., Grechko A. V., Gurkova M. M., Zurabov A. Yu., Zurabov F. M., Kuzovlev A. N., Megley A. Yu., et al. Adaptive phage therapy in the treatment of patients with recurrent pneumonia (pilot study). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (6): 4–14. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-4-14.
7. Fukuda A. M., Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 279. DOI: 10.1186/1742-2094-9-279.
8. Angkananard T., Anothaisintawee T., McEvoy M., Attia J., Thakkintian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 2703518. DOI: 10.1155/2018/2703518. PMID: 30534554.
9. Li X., Liu C., Mao Z., Xiao M., Wang L., Qi S., Zhou F. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 647. DOI: 10.1186/s13054-020-03374-8. PMID: 33198786.
10. Liu C. C., Ko H. J., Liu W. S., Hung C.-L., Hu K.-C., Yu L.-Y., Shih S.-C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (43): e17537. DOI: 10.1097/MD.00000000000017537. PMID: 31651856.
11. Erre G. L., Paliogiannis P., Castagna E., Mangoni A. A., Carru C., Passiu G., Zinellu A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019; 49 (1): e13037. DOI: 10.1111/eci.13037. PMID: 30316204.
12. Yin X., Wu L., Yang H., Yang H. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (45): e17475. DOI: 10.1097/MD.00000000000017475. PMID: 31702609.
13. Mellor K. L., Powell A. G. M. T., Lewis W. G. Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) after R0 gastrectomy for cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2018; 49 (3): 237–244. DOI: 10.1007/s12029-018-0127-y. PMID: 29949048.
14. Луньков В. Д., Маевская М. В., Цветаева Е. К., Мендес А. Г., Жаркова М. С., Ткаченко П. Е., Ивашкин В. Т. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 47–61. Lunikov V. D., Maevskaya M. V., Tsivetaeva E. K., Mendez A. G., Zharkova M. S., Tkachenko P. E., Ivashkin V. T. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology = Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2019; 29 (1): 47–61. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
15. Dilektasli E., Inaba K., Haltmeier T., Wong M. D., Clark D., Benjamin E. R., Lam L., Demetriades D. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81 (5): 882–888. DOI: 10.1097/TA.0000000000000980. PMID: 26825931.
16. Song M., Graubard B. I., Rabkin C. S., Engels E. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7. PMID: 33431958.
17. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Вязьмина М. Д., Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Писарев В. М. Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 14–28. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Vjazmina M. D., Kuzovlev A. N., Moroz V. V., Pisarev V. M. Prognostic markers of acute suppurative lung disease. 2024; 20 (2): 14–28. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-14-28.
18. Balta S., Celik T., Mikhailidis D. P., Ozturk C., Demirkol S., Aparci M., Iyisoy A. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22 (5): 405–411. DOI: 10.1177/1076029615569568. PMID: 25667237.
19. Langley B. O., Guedry S. E., Goldenberg J. Z., Hanes D. A., Beardsley J. A., Ryan J. J. Inflammatory bowel disease and neutrophil-lymphocyte

ratio: a systematic scoping review. *J Clin Med*. 2021; 10 (18): 4219. DOI: 10.3390/jcm10184219. PMID: 34575330.

20. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021; 122 (7): 474–488. DOI: 10.4149/BLL_2021_078. PMID: 34161115.

21. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023; 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170. PMID: 36629024.

22. Meizlish M. L., Pine A. B., Bishai J.D., Goshua G., Nadelmann E. R., Simonov M., Chang C.-H., et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv*. 2021; 5 (5): 1164–1177. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568. PMID: 33635335.

23. Appelboom G., Bruce S., Duren A., Piazza M., Monahan A., Christophe B., Zoller S., et al. Aquaporin-4 gene variant independently associated with oedema after intracerebral haemorrhage. *Neurol Res*. 2015; 37 (8): 657–661. DOI: 10.1179/1743132815Y.0000000047. PMID: 26000774.

24. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Черпаков Р. А., Тюрин И. Н., Писарев В. М. Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3'-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 4–12. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Cherpakov R. A., Tyurin I. N., Pisarev V. M. Sepsis course and outcome depends on the genetic variant of the 3' region of aquaporin 4 gene AQP4 and comorbidities. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5): 4–12. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2291.

25. Писарев В. М., Чумаченко А. Г., Фетлам Д. Л., Гречко А. В. Патент. Способ прогнозирования развития легочной гипертензии при эмпиеме плевры. RU 2 825 056 Ru. Дата регистрации: 19.08.2024. Pisarev V. M., Chumachenko A. G., Fetlam D. L., Grechko A. V. Patent. Method for predicting the development of pulmonary hypertension in pleural empyema. RU 2 825 056 Ru. Date of registration: 19.08.2024. (in Rus.). <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=d19d3615c3588c06af506ef017193a3f>. <https://elibrary.ru/item.asp?id=69717500>.

26. Forget P., Khalifa C., Defour J. P., Latinne D., Van Pel M. C., De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017; 10 (1): 12. DOI: 10.1186/s13104-016-2335-5. PMID: 28057051.

27. Akkari L., Amit I., Bronte V., Fridlender Z. G., Gabrilovich D. I., Ginhoux E., Hedrick C. C., et al. Defining myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Immunol*. 2024; 24 (12): 850–857. DOI: 10.1038/s41577-024-01062-0. PMID: 38969773.

28. Eruslanov E., Nefedova Y., Gabrilovich D. I. The heterogeneity of neutrophils in cancer and its implication for therapeutic targeting. *Nat Immunol*. 2025; 26 (1): 17–28. DOI: 10.1038/s41590-024-02029-y. PMID: 39747431.

29. Brown K. A., Brain S. D., Pearson J. D. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*. 2006; 368 (9530): 157–169. DOI: 10.1016/S0140-6736 (06)69005-3. PMID: 16829300.

30. Гапонов А. М., Писарев В. М., Тутельян А. В. Супрессия Т-клеточных ответов ГМ-КСФ-индуцированными гранулоцитарными миелоидными регуляторными клетками, активированными бактериальным липополисахаридом. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13 (4): 1450–1453. Gaponov A. M., Pisarev V. M., Tutelyan A. V. Suppression of T-cell responses by GM-CSF-induced granulocytic myeloid regulatory cells activated by bacterial lipopolysaccharide. *Russian Journal of Immunology = Ross Immunol Zhurnal*. 2019; 13 (4): 1450–1453. (in Russ.). DOI: 10.31857/S102872210007054-4.

31. Cummings M. J., Guichard V., Owor N., Ochar T., Kiwubeyi M., Nankwanga R., Kibisi R., et al. Heterogeneous expansion of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells distinguishes high-risk sepsis immunophenotypes in Uganda. *Shock*. 2024; 62 (3): 336–343. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002403. PMID: 39012778.

32. Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M., Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (7): 3636. DOI: 10.3390/ijms23073636.

33. Abdelaleem N.A., Makhlof H.A., Nagiub E.M., Bayoumi H.A. Prognostic biomarkers in predicting mortality in respiratory patients with ventilator-associated pneumonia. *Egypt J Bronchol*. 2021; 15 (1): 16. DOI: 10.1186/s43168-021-00062-1.

34. Nam K.-W., Kim T. J., Lee J. S., Hyung-Min Kwon H. M., Lee Y.-S., Ko S.-B., et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia. *Stroke*. 2018; 49: 1886–1892. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021228. PMID: 29967014.

35. Li Y., Liu C., Xiao W., Tiantian Song T., Shuhui Wang S. Incidence, risk factors, and outcomes of ventilator-associated pneumonia in traumatic brain injury: a meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2020; 32 (1): 272–285. DOI: 10.1007/s12028-019-00773-w. PMID: 31300956.

36. Feng D.-Y., Zhou Y.-Q., Zhou M., Zou X.-L., Wang Y.-H., Zhang T.-T. Risk factors for mortality due to ventilator-associated pneumonia in a Chinese hospital: a retrospective study. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 7660–7665. DOI: 10.12659/MSM.916356. PMID: 31605472.

37. Sabouri E., Majidi A., Jangjui P., Ahmad A., Ali A., Kumar A. N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and traumatic brain injury: a review study. *World Neurosurg*. 2020; 140: 142–147. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.04.185. PMID: 32360917.

38. Nicosia M., Lee J., Beavers A., Kish D., Farr G. W., McGuirk P. R., Pelletier M. F., et al. Water channel aquaporin 4 is required for T cell receptor mediated lymphocyte activation. *J Leukoc Biol*. 2023; 113 (6): 544–554. DOI: 10.1093/leuko/kiad010. PMID: 36805947.

39. Wang L., Song Q., Wang C., Wu S., Deng L., Li Y., Zheng L., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor outcomes after acute ischemic stroke: A cohort study and systematic review. *J Neurol Sci*. 2019; 406: 116445. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116445. PMID: 31521961.

40. Kumar A., Rahul, Kanika, Kumar J., Ahmad A., Ali A., Kumar B., et al. Engineered drug-amphiphile conjugate nanoparticles for targeted inhibition of AQP4-mediated NLRP3 inflammasome signaling in collagen-induced rheumatoid arthritis. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025; 17 (11): 16590-16601. DOI: 10.1021/acsami.4c20973. PMID: 40038599.

41. Seymour C. W., Kennedy J. N., Wang S., Chang C. H., Elliott C. F., Xu Z., Berry S., et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019; 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791. PMID: 31104070.

42. Bruse N., Kooistra E. J., Jansen A., van Amstel R. B. E., de Keizer N. F., Kennedy J. N., Seymour C., et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 244. DOI: 10.1186/s13054-022-04118-6. PMID: 35945618.

43. Reddy K., Sinha P., O'Kane C. M., Gordon A. C., Calfee C. S., McAuley D. F. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (6): 631–643. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30124-7. PMID: 32526190.

44. Руслякова И. А., Шамсутдинова Э. З., Гайковая Л. Б. Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 29–40. Ruslyakova I. A., Shamsutdinova E. Z., Gaikovaya L. B. Relationship between sepsis phenotypes and treatment characteristics of patients with viral and bacterial pneumonia. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (2): 29–39. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-29-40.

45. Ковзель В. А., Давыдова Л. А., Лапина Т. А., Семушкина А. А., Гутников А. И. Генетический, метаболический, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 36–53. Kovzel V. A., Davydova L. A., Lapina T. A., Semushkina A. A., Gutnikov A. I. Genetic, metabolic, and proteomic polymorphisms and clinical phenotypes of sepsis. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (6): 36–53. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-6-2470.

Поступила 02.07.2025
Принята 25.10.2025

Приложение

Таблица. Результаты анализа выживаемости, проведенного с помощью регрессии Кокса на основе значимых клеточных маркеров в 1-й день госпитализации.

Показатели	Все пациенты			AQP4 rs1058427 GG			AQP4 rs1058427 GT, TT		
	p	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ
Лимфоциты	0,62				0,84				0,16
Нейтрофилы	0,006	1,0	1,0–1,1	0,032	1,1	1,0–1,2			0,32
ОНЛ	0,0001	1,0	1,0–1,1	0,0001	1,0	1,0–1,1			0,22