

Хроническое критическое состояние: определение, эпидемиология, патогенез и клинические проявления (краткий обзор)

Н. Ю. Довбыш^{1,2}, А. И. Грицан^{1,2*}, А. С. Чеверкова^{1,2}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Красноярская краевая клиническая больница, Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

Для цитирования: Н. Ю. Довбыш, А. И. Грицан, А. С. Чеверкова. Хроническое критическое состояние: определение, эпидемиология, патогенез и клинические проявления (краткий обзор). *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 55–66. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2678> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Иванович Грицан, gritsan67@mail.ru

Резюме

Сочетание синдромов и проявлений органной недостаточности, развивающихся после острого критического состояния (ОКС) и детерминирующих продолжение интенсивной терапии, не имеет на данный момент единого определения. В то же время, постоянный стойкий рост числа пациентов с подобными проявлениями представляет вызов всей системе здравоохранения. Сложный патогенез, различие субтипов хронического критического заболевания (ХКЗ) обуславливают индивидуализированный подход к терапии таких пациентов.

Цель. Уточнить имеющиеся сведения о терминологии ХКЗ, его распространенности, сроках развития, клинических проявлениях, патогенезе, субтипах и вариантах исходов.

Материал и методы. Провели анализ научной литературы с использованием баз данных PubMed, ScholarGoogle и eLibrary. В обзор включили 60 источников, отражающих подходы к определению ХКЗ, терминологии, изучению патогенеза, клиники и субтипов ХКЗ.

Результаты. Выявили несколько терминов для определения ХКЗ, что отражает отношение к данному состоянию — либо как к одному из периодов ОКС, либо как к новому патологическому состоянию. Также установили 2 основных подхода к постановке диагноза ХКЗ: первый — по длительности нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вследствие необходимости проведения интенсивной терапии, и второй — по развитию вновь обнаруженных специфических клинико-лабораторных проявлений. Развитие ХКЗ является неблагоприятным вариантом исхода ОКС, приводя к повышению инвалидизации пациентов и росту летальности.

Заключение. Требуется дальнейшее изучение вопроса формирования ХКЗ с установлением единых подходов к его определению, оценкой факторов риска, выделением субтипов развития и характерных органных нарушений.

Ключевые слова: хроническое критическое заболевание; хроническое критическое состояние; эпидемиология; патогенез; субтипы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic Critical Illness: Definition, Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Manifestations (Brief Review)

Nikolay Yu. Dovbysh^{1,2}, Alexey I. Gritsan^{1,2*}, Anna S. Cheverkova^{1,2}

¹ Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Krasnoyarsk area, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Krasnoyarsk area, Russia

Summary

The combination of syndromes and organ failure manifestations that develop after an acute critical illness (ACI) and demand the continuation of intensive care does not currently have a single definition. Meanwhile, the steadily increasing number of patients with such manifestations poses a challenge to the entire healthcare system. The complex pathogenesis and the differences in subtypes of chronic critical illness (CCI) necessitate a personalized approach to management of these patients.

Objective. To clarify the available data on the terminology of CCI, its prevalence, development timelines, clinical manifestations, pathogenesis, subtypes, and outcomes.

Materials and Methods. A literature review was conducted using the PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases. The review included 60 papers covering approaches to CCI definition, associated terminology, the investigation of pathogenesis, clinical aspects, and CCI subtypes.

Results. Several case definitions were identified for CCI, reflecting the attitude toward this condition — either as one of the phases of acute critical illness or as a new disease. Additionally, two main approaches to diagnosing CCI were established: the first based on the duration of patient's stay in post-anesthesia care and intensive therapy (PACU/ICU) due to the need for intensive care, and the second based on the emergence of newly identified specific clinical and laboratory manifestations. The development of CCI is an unfavorable outcome of acute critical illness, leading to increased patient disability and a rise in mortality.

Conclusion. Further research is needed for deeper insights into development of CCI, establishing unified approaches to its definition, assessing risk factors, identifying its subtypes and associated organ dysfunctions.

Keywords: *chronic critical illness; chronic critical condition; epidemiology; pathogenesis; subtypes*

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Николай Юрьевич Довбыш / Nikolay Yu. Dovbysh: <https://orcid.org/0000-0001-7222-9224>

Грицан Алексей Иванович / Alexey I. Gritsan: <https://orcid.org/0000-0002-0500-2887>

Анна Сергеевна Чеверкова / Anna S. Cheverkova: <https://orcid.org/0009-0004-0691-6623>

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

Введение

В ранних публикациях о пациентах с длительным нахождением в ОРИТ рассматривались вопросы проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Так в статье J. M. Cox [1] обсуждаются показания к началу ИВЛ, подходы и способы обеспечения ее проведения — трахеотомия или назотрахеальная интубация трахеи при длительной вентиляции. Отмечено, что автор имел опыт проведения ИВЛ у 1-го ребенка через назотрахеальную интубационную трубку в течение 30-ти дней и у 4-х детей — с длительностью стояния трахеостомы 4,5 года, а также рассмотрен вопрос, при каких условиях и каким образом проводить отлучение от ИВЛ.

Вместе с тем появились работы [2, 3], в которых обсуждается то, каким образом объем проводимой терапии зависит от состояния пациентов, находящихся в критическом состоянии, и каковы показания для ограничения, либо прекращения проведения интенсивной терапии с целью предупреждения поддержания жизни у тех «у кого жизнь технически существует, но как личности человека уже нет» [3].

В 1982 г. F.J. Indihar, D.P. Forsberg [4] указали, что «хронические, долгосрочные, продолжительные заболевания привлекают нарастающее внимание как большая медико-социальная проблема нашего времени». В этой же статье авторы указывают на 3-х уровневую зависимость пациентов от проводимой интенсивной терапии в условиях отделения продленной респираторной поддержки. На 1 уровне находятся пациенты, которым необходимо проведение оксигенотерапии, небулайзерной терапии, реабилитации и обучающих мероприятий. На 2 уровне — пациенты, имеющие минимальную активность в течение дня и нуждающиеся в проведении ИВЛ, уходе за трахеостомой, физиотерапии. На 3 уровне — пациенты, не имеющие никакой активности, полностью зависимые от сестринского ухода и респираторной терапии.

Интересна структура заболеваний, приведших к госпитализации в описанное отделение:

у большинства пациентов выявили хроническую обструктивную болезнь легких ($n=72$), у остальных — последствия закрытой черепно-мозговой травмы ($n=5$) и нейромышечные заболевания ($n=11$).

Таким образом, к моменту появления предложенного в 1985 г. K. Girard и T. A. Raffin термина «chronic critical ill» [2] проблема зависимости от проведения продленной ИВЛ и прочих мероприятий интенсивной терапии пациентов, переживших острый период критического заболевания, была уже обозначена в ряде публикаций [1, 4].

В последнее время также отмечается интерес к проблеме развития ХКЗ у пациентов, переживших ОКС, что заметно по тематическим отечественным и зарубежным публикациям [5, 6]. Это можно объяснить увеличением числа таких пациентов, значимыми медико-социальными, этическими проблемами и экономическими тратами при оказании им помощи.

Цель исследования — уточнить имеющиеся сведения о терминологии ХКЗ, его распространенности, сроках развития, клинических проявлениях, патогенезе, субтипах, и вариантах исходов.

Материал и методы

Поиск статей, посвященных длительному нахождению пациентов в ОРИТ вели в базах данных PubMed, ScholarGoogle и eLibrary по ключевыми словами: «chronic critical ill», «chronic critical illness», «persistent critical illness», «хроническое критическое состояние», «хроническое критическое заболевание». Критериями включения служили соответствие тематике обзора (патогенез, терминология и исходы ХКЗ) и наличие полнотекстового доступа. Критериями исключения — малоинформативные виды публикаций, срок публикации более 10 лет за исключением фундаментальных работ, имеющих основополагающее значение для формирования терминологии и концепции рассматриваемой проблемы.

Исследование выполнили в соответствии с международными рекомендациями по написанию си-

стематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) [7]. Схему отбора источников представили на рисунке.

Результаты

Терминология ХКЗ. В ранних исследованиях при формировании когорт пациентов, длительно находящихся в ОРИТ, характерно использование термина «chronically critically ill», а с конца 2010-х гг. начинает более активно применяться термин «chronic critical illness» и «persistent critical illness». Все эти термины нашли широкое применение в англоязычной литературе [2, 6, 8]. Во франкоязычной медицине для данной категории пациентов применяется определение «Patients Long Séjour» [9], что также подразумевает пациентов с длительным нахождением в ОРИТ.

В русскоязычной литературе встречается как термин «хроническое критическое заболевание» [5], так и «хроническое критическое состояние» (ХКС) [10].

На данный момент наряду с отсутствием единого термина для определения данного заболевания отсутствуют и единые подходы, в каких случаях можно диагностировать у пациента развитие ХКЗ. Авторы термина ХКЗ К. Girard и Т. А. Raffin определяли его как отсутствие выживания пациента, не смотря на экстраординарную поддержку в течение нескольких недель [2].

Ряд авторов при определении ХКЗ основными критериями считают продолжительность нахождения в ОРИТ и длительность проведения ИВЛ.

В 1991 г. В. Daly и соавт. к критериям развития ХКЗ отнесли следующие факторы: проведение ИВЛ не менее 72 ч при условии, что пациент выжил и выписан из больницы [11].

В 1997 г. D. Scheinhorn и соавт. определяют пациента с развитием ХКЗ как пациента с дыхательной недостаточностью, требующей длительной ИВЛ. Также в 1997 г. I. S. Douglas и соавт. относят к пациентам с ХКЗ таких пациентов, которым требуются проведение длительной ИВЛ, интенсивного сестринского ухода после проведения интенсивной терапии по поводу первичного заболевания с общей продолжительностью нахождения в ОРИТ не менее 2 недель.

В 2002 г. S. Carson и соавт. [12] определяют пациента с ХКЗ как пациента, который требует продленной терапии, включающей ИВЛ, в условиях ОРИТ, и предлагают индикатор — 21-и сутки нахождения в ОРИТ как наиболее простой критерий.

В 2005 г. N. R. MacIntyre и соавт. [13] предложили следующие критерии ХКЗ: продолжительность проведения непрерывной ИВЛ от 21 суток при ее длительности не менее 6 ч в сутки. Необходимо отметить, что ИВЛ продол-

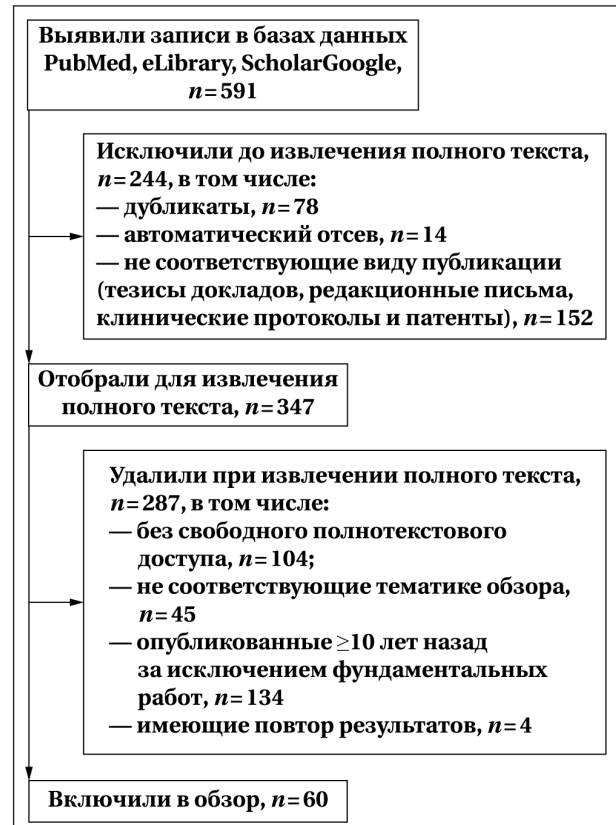


Рисунок. Схема отбора источников.

жительностью 21 и более суток считается длительной ИВЛ [10].

В 2008 г. M. D. Zilberberg и соавт. [14] опубликовали статью, в которой обусловили развитие ХКЗ пролонгированием ИВЛ более чем на 96 ч после ее начала.

В 2019 г. G. Hermans и соавт. [15] для постановки диагноза ХКЗ предложили установить срок нахождения в ОРИТ равным 8 и более суток в связи с тем, что согласно их наблюдениям, после достижения этого лимита времени, летальность пациентов уже не зависела от первичной тяжести заболевания и диагноза при поступлении.

Все временные критерии для определения ХКЗ у пациента имеют недостаток, связанный с тем, что при развитии ХКЗ формируются определенные синдромы, которые могут отсутствовать у пациента, несмотря на предустановленную длительность проведения ИВЛ и нахождения в ОРИТ. Считается, что в зависимости от характеристики первичного заболевания ХКЗ формируется в различные сроки — от 7 до 22 сут [16]. Также имеется предложение считать временем развития ХКЗ время, с момента наступления которого на исход заболевания у пациента ОРИТ, начинает влиять не исходное острое нарушение физиологических параметров, а его предыдущий статус [17]. Необходимо отметить, что в исследовании T. Jeffcote и соавт. только 66% паци-

ентам с установленным диагнозом ХКЗ потребовалось проведение ИВЛ на 10-е сут [18].

Другие исследователи, в свою очередь, к диагностике ХКЗ относят появление у пациента нового функционального дефицита и новых синдромов, что позволяет отойти от субъективных критериев для установки диагноза ХКЗ — длительности нахождения в ОРИТ и проведения ИВЛ.

В 2002 г. вышла статья D. M. Nierman [19], в которой к пациентам с ХКЗ автор относит тех пациентов, которые выжили после развития ОКС, но имеют при этом выраженные функциональные нарушения, оставаясь зависимыми от проведения интенсивного сестринского ухода.

В 2010 г. J. E. Nelson и соавт. [20] дали определение ХКЗ как синдрому значительных нарушений метаболизма, нейроэндокринных, нейрорепсихиатрических функций и иммунного статуса при наличии трахеостомы и невозможности прекращения ИВЛ. Наличие подобного комплексного критерия позволяет объективизировать время перехода ОКС в ХКЗ.

В 2014 г. в Research Triangle Institute [21] с целью стандартизации процессов оплаты и места нахождения пациентов с ХКЗ было разработано и внедрено определение ХКЗ, включающее следующие критерии: наличие трахеостомы; сепсиса, либо тяжелых инфекций; тяжелых ранений; полиорганной недостаточности, ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния, черепно-мозговой травмы, в сочетании с длительностью ИВЛ не менее 96 ч непрерывно и не менее 8 дней нахождения в ОРИТ. Включение трахеостомии в критерии ХКЗ имеет недостатки, связанные с тем, что нет единых стандартов по времени ее выполнения — сроки операции могут значительно отличаться между различными ОРИТ.

Не всех пациентов, которым проводится длительная ИВЛ, можно отнести к пациентам с ХКЗ. Так пациентов с необратимыми нейромышечными заболеваниями, приведшими к необходимости проведения длительной ИВЛ, вследствие отсутствия развития системного воспаления и полиорганной недостаточности не относят к пациентам с ХКЗ. К когорте пациентов, которые также не рассматриваются как пациенты с ХКЗ, относят и пациентов с терминальными стадиями цирроза, бронхолегочной патологией, т. е. в тех случаях, когда само заболевание привело к невозможности поддерживать гомеостаз пациента без проведения интенсивной терапии [8].

В Методических рекомендациях «Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ)» [22] предложено следующее определение: «ХКС представляет собой про-

дленную полиорганную недостаточность со сменяющимся преобладающим синдромом недостаточности жизненных функций».

В 2024 г. H. Ohbe и соавт. предложили следующее определение ХКЗ — это состояние при котором пациенты выжили после критического заболевания, но требуют дальнейшего длительного нахождения в ОРИТ (чаще 10 сут и более), из них большинству требуется длительное проведение ИВЛ (около 90%), около 50% пациентов могут быть трахеостомированы, для этих пациентов характерно длительное снижение функциональной активности и развитие психосоциальных проблем [6]. Авторы данного определения отмечают, что необходимо проведение дальнейших исследований по установлению признаков, характеризующих ХКЗ и стандартизации самого определения.

Альтернативный взгляд представил коллектив российских авторов в статье 2024 г. [23]. Рассматривая вопросы ведения пациентов, переживших критическое состояние, авторы уходят от определения ХКЗ, говоря о синдроме последствий интенсивной терапии (ПИТС) с указанием того, что острый период данного состояния длится с 3-х по 14-е сут пребывания в ОРИТ.

В свою очередь в статье G. Voiriot и соавт. [24] дается определение ХКЗ как подострой стадии заболевания, требующего проведения интенсивной терапии в течение длительного периода времени, характеризующегося длительным нахождением в больнице, значительными страданиями пациента, высокой летальностью и высоко затратной медицинской помощью. ПИТС, в свою очередь, представляет собой «остаточные проблемы со здоровьем пациента» после его выписки из больницы, связанные с пребыванием в ОРИТ.

Эпидемиология, факторы риска развития и исходы ХКЗ. Данные о частоте развития ХКЗ отличаются в зависимости страны, года оценки, уровня медицинского учреждения, организации медицинской помощи и критериев диагностики ХКЗ [25].

Необходимо отметить, что в последние годы отмечается увеличение числа пациентов ОРИТ, у которых развивается ХКЗ, что связано с совершенствованием проводимой интенсивной терапии и со снижением ранней летальности. Так по данным 2019 г. отмечено, что в 1997 г. диагноз ХКЗ был установлен у 88000 пациентов, в 2009 г. — у 380000 пациентов, в 2020 г. — ожидается увеличение числа пациентов с ХКЗ до 605000 [15].

В исследовании E. M. Viglianti и соавт., проведенном на основании анализа 153512 случаев госпитализации на протяжении 2015–2017 гг. в

ОРИТ 100 больниц США, показано, что ХКЗ развилось у 4,9% пациентов. Критериями развития ХКЗ в данном исследовании авторы считали продолжительность нахождения пациента в ОРИТ более 10 сут [26]. В вышедшей несколько ранее статье G. Van den Berghe [27] указана значительно более высокая частота развития ХКЗ у пациентов после ОКС — 25%. Летальность этих пациентов в ОРИТ составила 15–20%.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Шотландии [25] и включившем пациентов, госпитализированных в ОРИТ на протяжении 2005–2014 гг., частота развития ХКЗ составила 33,8%. Авторы устанавливали диагноз ХКЗ при длительности нахождения пациента в ОРИТ более 5 сут и наличии проявлений критического состояния. При этом было отмечено, что суммарная продолжительность нахождения этих пациентов в ОРИТ составила 72,3% от всего количества койко-дней. 90-дневная выживаемость у пациентов с ХКЗ оказалась такой же, как у пациентов без его развития, при условии, что пациент с ХКЗ не умер в первые 30 сут нахождения в ОРИТ.

Среди 2500 пациентов, госпитализируемых ежегодно в ОРИТ г. Женева пациенты с ХКЗ составляли от 12 до 18% со средней продолжительностью нахождения в ОРИТ 13,8 дней (средняя продолжительность нахождения всех реанимационных пациентов составила 3,8 дней). На их лечение было потрачено около 52% от всех ресурсов ОРИТ [9]. При этом авторы отмечают, что средний возраст пациентов с ХКЗ не превышал таковой в общей популяции реанимационных пациентов и составил 60 ± 19 лет. Летальность пациентов с ХКЗ была выше, чем у пациентов без развития данного состояния, достигая 15% в отличие от летальности 8–12% в общей группе пациентов ОРИТ.

В Великобритании число пациентов, которым проводилась продленная ИВЛ (21 и более суток) составляло 4,4 на 100 госпитализаций в ОРИТ; 6,3 на 100 пациентов, которым проводилась ИВЛ при поступлении в ОРИТ, а суммарный койко-день, нахождения этих пациентов в ОРИТ составил 1/3 от всех койко-дней [28].

В мультицентровом обсервационном исследовании S. M. Bagshaw и соавт. [17], проведенном на протяжении 2012–2014 гг. в 12 ОРИТ в Канаде, в провинции Альберта, с общим числом включенных пациентов 17783, ХКЗ развилось у 2856 (16,1%) пациентов. Внутрибольничная летальность в группе пациентов с ХКЗ составила 23,9% против 15,5% у пациентов без развития ХКЗ.

В исследовании H. Ohbe [29], в которое включили 2395016 пациентов ОРИТ, у 216434 (9,0%) был установлен диагноз ХКЗ на основании

проведения длительной ИВЛ после развития сепсиса, инсульта или выполнения трахеостомии. Летальность среди пациентов с ХКЗ составила 28,6%. Авторы отмечают, что в 2011 г. в Японии было зарегистрировано 47729 случаев развития ХКЗ у пациентов ОРИТ, а в 2017 г. — 46494 случая. За это время при снижении летальности с 30,6 до 28,2% произошло увеличение числа пациентов, которые полностью зависимы от ухода, а также с 18,7 до 19,6% увеличилась доля пациентов, выписанных со сниженным уровнем сознания.

По данным K. R. Chadda и соавт. у 10% пациентов ОРИТ развивается ХКЗ, при этом частота его развития выше у пациентов, поступивших с острыми критическими состояниями, включая сепсис — 28%, травмы — 24%. Выше риск развития ХКЗ у пожилых пациентов, с более тяжелым течением болезни и наличием сопутствующих заболеваний [30]. T. Jeffcote и соавт. [18] в результате исследования причин развития ХКЗ среди 100 пациентов установили, что пациенты, у которых причинами госпитализации в ОРИТ является дыхательная недостаточность, сепсис, нейрохирургическая патология, имеют большую вероятность развития ХКЗ.

В исследовании турецких авторов частота развития ХКЗ у пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ, составила 22%. Диагноз ХКЗ устанавливали при продолжительности нахождения пациента в ОРИТ от 21 и более суток.

В проведенном исследовании E. M. Viglianti и соавт. [31], включившем пациентов 6-ти ОРИТ различных университетских госпиталей штата Мичиган на протяжении 2014–2016 гг. установили, что среди 3777 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, ХКЗ развилось у 50 (13,2%) пациентов (в качестве критерия ХКЗ была использована длительность нахождения в ОРИТ более 14 сут). Внутрибольничная летальность в группе пациентов с ХКЗ составила 30%, а в группе пациентов без развития ХКЗ — 8,2%. Исследователями также было установлено, что развитие ХКЗ менее вероятно у пациентов молодого возраста.

Исходная астения у пациента, которая подразумевает плохой функциональный статус, наличие саркопении, слабость мускулатуры, сниженные физиологические резервы, плохой нутритивный статус и снижение когнитивных способностей, оказывает существенное влияние на вероятность неблагоприятного исхода заболевания [32], включая повышенную летальность и более длительный срок нахождения в ОРИТ. Необходимо отметить, что астения встречается не только у пожилых пациентов [33]. Интегральный индекс старческой астении CFS (Clinical Frailty Status), характеризующий воз-

растную астению, был выше у пациентов с ХКЗ. Так при CFS 7–8 риск развития ХКЗ достигает 4,8%, а при CFS 1–2 — риск развития ХКЗ составляет только 2,8% [32]. Авторы также отметили, что большая астения согласно оценке по шкале CFS связана с большим возрастом, более тяжелым состоянием, оцененным по шкале APACHE III, чаще отмечалась у женщин, у этих пациентов чаще отмечали наличие сепсиса при госпитализации.

В публикации S. Okahara и соавт. [34] на основании анализа истории болезней 59319 пациентов, которым проводилась ИВЛ, выделили группу пациентов с астенией — 8331 (14%) пациентов. Именно в этой группе пациентов вероятность прекращения ИВЛ была статистически значимо ниже, чем у пациентов без астении. При этом авторы отметили, что в наибольшей степени влияние астении на неуспешность прекращения ИВЛ проявляется у пациентов молодого возраста.

В ряде публикаций [35, 36] авторы отмечают, что ни шкала APACHE, ни другие шкалы, оценивающие вероятность смерти у пациентов в остром критическом состоянии, не показали своей информативности при применении у пациентов с развитием ХКЗ.

Такое же мнение высказывают С. А. R. Feijó и соавт. на основании анализа истории болезни 86 пациентов, при котором у 13 (15%) было диагностировано ХКЗ. Авторы указали, что большая балльная оценка по шкалам APACHE II и SOFA не является предиктором развития ХКЗ, в то время как наличие таких хронических заболеваний как хроническая болезнь почек и сахарный диабет являются предрасполагающими факторами развития ХКЗ [37]. В приведенном исследовании диагноз ХКЗ устанавливали при условии проведения ИВЛ от 6 ч день в течение не менее 21 сут.

Предикторами развития ХКЗ согласно исследованию S. H. Loss и соавт. являются: повышенный индекс массы тела, использование ИВЛ, развитие сепсиса, снижение уровня сознания при оценке по шкале ком Глазго, неадекватная нутритивная поддержка к 7-м сут от момента регистрации заболевания [35].

В проспективном наблюдательном исследовании J. C. Mira и соавт. [38] установили, что факторами риска развития ХКЗ у 135 взрослых пациентов с тяжелой травмой и развитием геморрагического шока, не умерших в течение первых 48 часов от момента травмы, являются: возраст пострадавшего ≥ 55 лет; тяжелая степень шока при поступлении (АД сист. ≤ 70 мм рт. ст.); трансфузия 5 и более доз эритроцитарной взвеси в первые 24 ч; выраженная органная недостаточность, оцененная по шкале

Denver Multiple Organ Failure, и наличие инфекционных осложнений. В данном исследовании диагноз ХКЗ пациенту выставляли при условии его нахождения в ОРИТ ≥ 14 -ти дней и при наличии органной недостаточности. ХКЗ развилось у 25 (19%) пациентов, летальность в первые 4-е месяца у этих пациентов составила 16% (в группе без развития ХКЗ летальность — 1,6%), также эти пациенты чаще переводились в лечебно-реабилитационные учреждения — в 56% случаев.

В 2008 г. S. S. Carson и соавт. [39] оценили факторы, повышающие вероятность смерти в сроки 3 мес., или один год от начала заболевания пациентов, которым проводится длительная ИВЛ. Они установили, что потребность в вазопрессорах, проведении гемодиализа, число тромбоцитов менее 150×10^9 /л и возраст 50 и более лет являются ее предикторами. Разработанная авторами шкала ProVent (Prolonged Mechanical Ventilation Prognostic) score на основании перечисленных параметров нашла широкое применение для оценки вероятности смерти у пациентов, которым проводится ИВЛ. В то же время авторы отмечают, что различные подходы к ведению пациентов могут привести к искажению результатов при оценке с применением данных показателей.

В дальнейшем шкала ProVent показала высокую чувствительности и специфичность в определении годичной летальности. Так в наблюдательном исследовании, проведенном среди 150 пациентов терапевтического и хирургического профиля, которым проводилась ИВЛ более 21 сут от момента интубации трахеи, S. Jaiswal и соавт. [36] подтвердили информативность параметров шкалы для идентификации вероятности смерти как в первые 3 мес., так и в течение первого года.

С. I. Udeh и соавт. выявили, что возраст пациентов больше 65 лет при проведении длительной ИВЛ является сильнейшим предиктором смерти в течение первого года у пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля [40].

Модифицированная шкала ProVent оценивает в 1 балл наличие на 21-й день проведения ИВЛ тромбоцитопении (менее 150×10^9), необходимости в проведении диализной терапии и введения вазопрессоров; возраст пациента 50 и более лет; в 2 балла — возраст 65 и более лет. Согласно исследованию С. Dibiasi и соавт. [41] летальность в течение первого года в группе пациентов с ХКЗ достигает 49%.

Если шкала ProVent оценивает риски развития летального исхода у пациентов с ХКЗ, где критерием данного заболевания является ИВЛ продолжительностью 21 сутки и более, то

разработанная С. L. Hough и соавт. шкала ProVent14 направлена на оценку вероятности летального исхода при проведении ИВЛ 14 и более суток [42]. В данную шкалу было включено 5 параметров: возраст 50–64 года — 1 балл, возраст ≥ 65 лет — 2 балла, тромбоцитопения (менее $100\ 000 \times 10^9$) — 1 балл, применение вазопрессоров — 1 балл, гемодиализа — 1 балл и факт госпитализации в ОРИТ пациента не связанный с травмой — 1 балл. У пациентов с оценкой по шкале ProVent 14 0–1 балл годовая летальность составила 30%, в то время как при оценке 4 и более баллов годовая летальность — 90%.

H. Ohbe и соавт. установили, что 25% пациентов, у которых развивается ХКЗ, умирают в больнице, более чем у 50% выживших требуется длительное нахождение в больнице или в специализированных стационарах, с возможностью высококвалифицированного сестринского ухода, где последующая годовая летальность достигает 45%, и около 25% пациентов с ХКЗ выписываются домой [6].

J. N. Darvall и соавт. установили, что наиболее частыми причинами летального исхода у пациентов с ХКЗ явились сепсис и полиорганная недостаточность, приведшие к смерти 16,7% пациентов. Диагноз ХКЗ в данном исследовании использовали при условии нахождения пациента в ОРИТ более 10 сут, при условии, что первоначальное заболевание уже не определяло причины его дальнейшего пребывания в отделении. При этом у 1/3 из этих пациентов на 10-е сут нахождения ИВЛ уже была прекращена [43].

Для пациентов, переживших ХКЗ, характерна высокая частота повторных госпитализаций. По данным M. Unroe и соавт. 67% пациентов с диагнозом ХКЗ были повторно госпитализированы в больницы в течение первого года после выписки [44].

A. Marchioni и соавт. в исследовании, проведенном на базе респираторного центра ОРИТ университетской клиники в г. Модена (Италия), установили, что ОКС переходило в ХКЗ у 33% пациентов с острой дыхательной недостаточностью [45]. Из них 50% умерло в течение полугода от момента выписки из ОРИТ и только 10% могли обслуживать себя дома. Исследователи установили, что факторами риска развития ХКЗ у пациентов с дыхательной недостаточностью являются большая тяжесть по шкале APACHE II — от 17 баллов, наличие септического шока при поступлении, выявление полирезистентной флоры, дисфункции диафрагмы (по данным ультразвукового исследования), развитие повторной инфекции во время нахождения в ОРИТ и нарастание С-реактивного белка в течение 7-ми сут от момента госпитализации. Критериями постановки диагноза ХКЗ в данном

исследовании были: нахождение в ОРИТ более 8 дней, наличие трахеостомы или проведение ИВЛ более 21 дня с ее продолжительностью в течение суток не менее 6 ч.

Публикации российских исследователей в первую очередь рассматривают вопросы проведения длительной ИВЛ у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Так В. И. Ершов с соавт. [46] на основании проведенного исследования «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)» делают вывод, что развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии определяет летальность у пациентов с ОНМК по окончании острого периода инсульта. В другой статье те же авторы отмечают, что фактором риска неблагоприятного исхода при длительной ИВЛ у пациентов с ОНМК является выраженность неврологического дефицита, оцененная по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) при значении более 14 баллов в комплексе проявлениями недостаточности питания [47].

Патогенез ХКЗ. В развитии ХКЗ большую роль играют нарушения со стороны нервной, гормональной и иммунной систем. В период ОКС происходит повышение содержания гормонов гипофиза что сопровождается изменением «периферических» гормонов — снижается концентрация анаболических гормонов и трийодтиронина, повышается концентрация катаболического гормона кортизола. При развитии ХКЗ отмечается снижение активности всей оси взаимодействия гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что связывают с ростом продукции дофамина и кортизола, а также с нарушением процессов обратной связи. Отмечается снижение адренокортикотропного гормона (АКТГ), что связано с нарушением процессов его пульсирующей секреции при сохраняющемся высоком содержании кортизола — данное явление получило название диссоциация АКТГ-кортизол и связано со снижением активности распада кортизола, при этом длительное снижение концентрации АКТГ приводит к развитию атрофии коры надпочечников [48].

В результате подавления оси гонадотропин-рилизинг гормон — фолликулостимулирующий/лютеинизирующий гормоны — гонады происходит снижение тестостерона у мужчин и прогестерона у женщин, при этом парадоксально повышается концентрация эстрогенов, что связывают с повышением активности фермента ароматазы. При лечении пациентов в критическом состоянии нарушается также циркадный ритм, что сопровождается нарушением пульсирующей функции гипоталамо-гипофизарной системы, пульсирующей выработкой

кортизола и тиреотропного гормона, изменением содержания мелатонина.

Эти изменения приводят к нарушению сна у пациентов ОРИТ, что негативно влияет на когнитивные функции и процессы адаптивного иммунного ответа и приводит к развитию делирия. На формирование нарушений циркадного ритма наряду с воспалением большое влияние оказывают искусственный свет, шум, проводимое энтеральное питание. При развитии ХКЗ развиваются дезадаптивные процессы, которые в отличие от адаптивных процессов в период ОКС, поддерживают избыточный катаболизм и подавляют анаболические процессы [49].

Нарушения со стороны автономной нервной системы связаны с дисфункцией как симпатической, так и парасимпатической системы [50]. Гормоны симпатической нервной системы — адреналин и норадреналин активируют лейкоциты, повышают синтез цитокинов, стимулируют синтез остро-фазовых белков в печени. Гормон парасимпатической системы ацетилхолин обладает противовоспалительным эффектом, при его взаимодействии с ацетилхолиновыми рецепторами лейкоцитов и лимфоидной ткани снижается синтез провоспалительных цитокинов. Для ОКС характерна активация симпатической системы и снижение тонуса парасимпатической нервной системы. При развитии ХКЗ в результате снижения двигательной активности, неадекватном энтеральном питании происходит снижение активности парасимпатической системы.

Формирование полинейромиопатии критического состояния является неотъемлемым проявлением ХКЗ [51]. Развитие полинейромиопатии, по мнению исследователей, связано как с микрососудистой недостаточностью и нарушением проницаемости сосудисто-нервного барьера, так и с процессами потери молекул миозина на фоне лизосомальной аутофагии [52]. В основе активации этих процессов лежат воспалительный ответ, недоедание, мышечное бездействие, связанное с иммобилизацией. Седация, применение миорелаксантов и кортикостероидов, гипергликемия также являются факторами развития полинейромиопатии критического состояния.

Проявлением ХКЗ со стороны сердечно-сосудистой системы служит развитие сердечной недостаточности, проявления со стороны системы дыхания связаны как с нарушениями функции вентиляции (вентилятор-индуцированной слабости диафрагмы и дополнительной дыхательной мускулатуры), так и с развитием инфекции — вентилятор-ассоциированной и нозокомиальной пневмонии. Со стороны почек возможно развитие острого почечного по-

вреждения, олиго- или анурии. Со стороны эндокринной системы ХКЗ проявляется повышенным катаболизмом с потерей мышечной массы у пациента, резорбцией костной ткани вследствие иммобилизации, дефицитом витамина D, развитием надпочечниковой недостаточности, повышением объема жировой ткани. Со стороны системы кроветворения и иммунной системы развивается иммунодефицит, анемия, формируется хроническое воспаление. Инфекционные заболевания проявляются рецидивирующими инфекциями, вызванными полирезистентной флорой, плохим заживлением ран. Со стороны желудочно-кишечного тракта — развитием мальнутриции/мальдсорбции [20, 52, 53].

В 2012 г. в статье С. Е. Сох [54] было обсуждено 2 простых модели развития ХКЗ. Согласно первой модели, пациенты переживают ОКС, но у них невозможно прекратить мероприятия интенсивной терапии. В данной модели, по мнению автора, остается непонятным вследствие каких факторов сохраняется необходимость подобных мероприятий. Вторая модель подразумевает то, что формируется длительный воспалительный ответ, который и приводит к формированию ХКЗ с наличием специфических проявлений.

В работе 2012 г. L. F. Gentile и соавт. [55] установили следующие характерные для ХКЗ критерии: персистирующее воспаление, иммуносупрессия и катаболический синдром (persistent inflammation, immunosuppression, catabolism syndrome — PICS): хронизация состояния (длительность нахождения в ОРИТ 10 и более суток или длительность нахождения в больнице более 14-ти сут); наличие воспаления — (концентрация С-реактивного белка более 1,5 мг/л); иммуносупрессии (абсолютное число лимфоцитов меньше $0,80 \times 10^9$ /л); проявления катаболизма (концентрация альбумина менее 30 г/л, креатинин-ростовой индекс менее 80%, потеря веса более 10%, МРИ менее 18, концентрация ретинол-связывающего белка меньше 100 мкг/л).

По данным J. C. Mira и соавт. PICS встречается у 30–50% пациентов с ХКЗ [38]. Авторы предлагают следующие лабораторные маркеры PICS: СРБ более 0,5 мг/л как маркер персистирующего воспаления; абсолютное число лимфоцитов менее $0,80 \times 10^9$ /л — показателем персистирующей иммуносупрессии, а к показателям катаболического состояния относят: концентрацию альбумина менее 30 г/л, преальбумина — менее 100 мг/л, креатинин-ростовой индекс менее 80%, потерю веса пациента более 10% от исходного или МРИ менее 18. Концепция PICS, которая подразумевает развитие персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболического синдрома, была описана на основании

наблюдения за пациентами хирургических ОРИТ, у которых причинами развития первичного выраженного воспаления была травма/хирургический сепсис и у которых отмечалось повторное повреждающее воздействие, в основном нозокомиальная инфекция. PICS представляет собой самовоспроизводящийся цикл органной недостаточности, воспаления, иммуносупрессии, приводящих к развитию повторных инфекций, метаболическим расстройствам и потери мышечной массы [56]. Необходимо отметить, что наличие PICS не является обязательным для развития ХКЗ.

Так, в исследовании Q. Zhou и соавт. [57], в котором была проведена оценка наличия ХКЗ и PICS среди 168 пациентов с длительностью нахождения в ОРИТ 14 и более дней, частота их регистрации не совпала: у 17 пациентов отмечалось изолированный PICS без развития ХКЗ; у 70 пациентов — развилось ХКЗ без проявлений PICS; у 50 пациентов диагностировали ХКЗ и PICS одновременно; и у 30 пациентов не было проявлений ни ХКЗ, ни PICS. Эти пациенты различались по проявлениям органной недостаточности, длительности нахождения в больнице, летальности на 28-е сут нахождения в больнице. Авторы считают, что наличие PICS при ХКЗ ухудшает прогноз. К таким же выводам в своей работе приходят и V. V. Likhvantsev и соавт. [58] — наличии триады симптомов: воспаления, катаболизма и иммуносупрессии (авторы в данном случае используют аббревиатуру ICIS — inflammation, catabolism, and immunosuppression) приводит к увеличению летальности в группе пациентов с ХКЗ в 2,5 раза.

В исследовании L. Hesselink и соавт. [59] указывают, что нет единого определения как для ХКЗ, так и для PICS. Авторы считают, что PICS имеется при наличии у пациентов следующих клинических проявлений: длительность нахождения в ОРИТ 14 и более суток, выявление 3-х и более инфекционных осложнений, а также наличие катаболического состояния. Инфекционные осложнения определяли, как наличие инфекции во время госпитализации, которая требовала любого вмешательства — назначения антибактериальной терапии и/или проведения операции. Наличием катаболического состояния считали: потерю веса на 10% и более, МРИ менее 18 или снижение концентрации альбумина менее 30 г/л. Данный вариант PICS авторы считали «клиническим PICS» в отличие от «лабораторного PICS», при котором отмечали снижение абсолютного числа лимфоцитов менее $0,8 \times 10^9$ /л на протяжении 2-х или более дней как проявление иммуносупрессии, СРБ более 50 мг/л на протяжении 2-х и более дней и катаболическое состояние с критериями как при «клиническом

PICS» в течение первых 30-ти дней госпитализации. У 78 пациентов из 183 пациентов с политравмой было диагностировано ХКЗ, из них «клинический PICS» — у 18 пациентов, «лабораторный PICS» — у 22 пациентов и у 8 пациентов — сочетание как «клинического, так и лабораторного PICS».

В статье, посвященной влиянию персистирующего воспаления и иммуносупрессии на развитие ХКЗ, R. V. Hawkins и соавт. [56] заключают, что ХКЗ имеет несколько фенотипов, в том числе связанный не только с воспалением, но и с развитием иммуносупрессии, либо сочетанием воспаления и иммуносупрессии.

В результате сравнительного исследования, проведенного в группах пациентов с первичными повреждениями головного мозга (ППГМ) (черепно-мозговые травмы (ЧМТ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)), включившим в себя 29 пациентов, и пациентов без ППГМ — 121 пациент, были установлены различия, которые позволили авторам предложить невролого-метаболический тип развития ХКЗ, характерный для пациентов с повреждениями головного мозга [60]. Для данного варианта развития ХКЗ в 1-й день нахождения в ОРИТ у пациентов с ЧМТ/ОНМК характеризовался более высокими показателями гемоглобина, гематокрита, лимфоцитов, общего белка и альбумина и более низкими азота мочевины крови, креатинина и глюкозы по сравнению с пациентами без ППГМ, а на 20-й день лечения у пациентов с повреждением мозга показатели общего кальция крови, креатинина, азота мочевины и глюкозы были ниже.

Согласно исследованию E. M. Viglianti и соавт. для пациентов с ХКЗ характерно развитие в отдаленные сроки «новой» органной недостаточности [31]. Авторы установили, что только у 11 пациентов из 50 в группе пациентов с ХКЗ не развилась новая органная недостаточность на 4–14-е сут нахождения в ОРИТ (критерием ХКЗ являлась длительность нахождения пациента в ОРИТ более 14 сут). У 15 (30%) пациентов с ХКЗ развивалась недостаточность 1 системы, у 24 (48%) — органная недостаточность более, чем 1 системы. Наиболее часто развивалась сердечно-сосудистая недостаточность — у 24 (61,5%) пациентов, дыхательная — у 13 пациентов, почечная — у 14 пациентов, печеночная — у 14 пациентов и коагулопатия — у 5 пациентов. Причинами развития сердечно-сосудистой недостаточности служили сепсис — в 19 из 27 случаев, гиповолемия — в 5 случаях, кардиогенные причины — в 2 случаях и напряженный пневмоторакс — в 1 случае. При этом у 22 пациентов из 50 была успешна экстубирована трахея в срок до 14 суток нахождения в ОРИТ

(медианное время экстубации трахеи составило 5 сут) и только 28 пациентам на 15-е сут нахождения в ОРИТ проводилась ИВЛ. Это позволило авторам сделать вывод, что в формировании ХКЗ вновь развившаяся органная недостаточность играет большую роль, чем продолженная ИВЛ, а ориентация только на сроки вентиляции может привести к недооценке наличия ХКЗ.

Такие же данные были получены Т. Jeffcote и соавт. [18] — на 10-е сут нахождения в ОРИТ более чем у 66% пациентов с ХКЗ не проводилась ИВЛ. В тоже время у пациентов с ХКЗ, в отличие от пациентов без развития ХКЗ, авторы значительно чаще встречали резистентные к проводимой терапии метаболические нарушения (у 12 и у 3% соответственно), вентилятор-ассоциированные пневмонии (соответственно у 21 и у 1%), респираторный дистресс синдром (у 10% и отсутствовал), печеночную недостаточность (у 10 и у 5%), синдром системной воспалительной реакции (у 57 и у 14%), делирий (у 51 и у 24%), хирургические осложнения (у 15 и у 2%). При этом частота развития миопатии критического состояния была низкой как в группе пациентов

с ХКЗ, составив 2 случая, так и в группе пациентов без ХКЗ — 1 случай. Авторы, считают, что ХКЗ имеет характер каскадных взаимосвязанных патофизиологических процессов, влияющих на несколько систем и органов.

Заключение

Совершенствование методов интенсивной терапии привело к росту числа пациентов, переживших ОКС, с развитием комплекса новых синдромов, не связанных с основным ХКЗ. Подходы к определению времени развития ХКЗ отличаются в зависимости от взглядов авторов на сроки формирования нового функционального дефицита и развитие новой органной недостаточности. При ХКЗ могут формироваться различные субтипы, характеризующиеся комплексом показателей: белкового и углеводного обмена, иммуносупрессии, воспаления, электролитного состава крови, что влияет на тяжесть его течения.

Необходимы единые подходы к определению ХКЗ, оценка факторов риска его формирования и выделение субтипов развития, выявление характерных органных нарушений.

Литература

- Cox J.M. Prolonged pediatric ventilatory assistance and related problems. *Crit Care Med.* 1973; 1 (3): 158–167. DOI: 10.1097/00003246-197305000-00011. PMID: 4585444.
- Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care.* 1985; 30 (5): 339–347. PMID: 10315661.
- Tagge G.F. *Linacre Q.* 1975; 42 (2): 99–104. PMID: 11661177.
- Indihar F.J., Forsberg D.P. Experience with a prolonged respiratory care unit. *Chest.* 1982; 81 (2): 189–192. DOI: 10.1378/chest.81.2.189. PMID: 6799254.
- Парфенов А. Л., Разживин В. П., Петрова М. В. Хроническое критическое заболевание: современные аспекты проблемы (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2022; 14 (3): 70–83. Parfenov A. L., Razzhivin V. P., Petrova M. V. Chronic critical illness: current aspects of the problem (review). *Modern Technologies in Medicine= Sovrem Tekhnologii Med.* 2022; 14 (3): 70–83. (in Russ.). DOI: 10.17691/stm2022.14.3.08.
- Ohbe H., Satoh K., Totoki T., Tanikawa A., Shirasaki K., Kuribayashi Y., Tamura M., et al.; J-STAD (JAPAN Sepsis Treatment and Diagnosis) Study Group. Definitions, epidemiology, and outcomes of persistent/chronic critical illness: a scoping review for translation to clinical practice. *Crit Care.* 2024; 28 (1): 435. DOI: 10.1186/s13054-024-05215-4. PMID: 39731183.
- Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62 (10): e1–34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006. PMID: 19631507.
- Iwashyna T.J., Hodgson C.L., Pilcher D., Orford N., Santamaria J.D., Bailey M., Bellomo R. Towards defining persistent critical illness and other varieties of chronic critical illness. *Crit Care Resusc.* 2015; 17 (3): 215–218. PMID: 26282262.
- Desarmenien M., Blanchard-Courtois A.L., Ricou B. The chronic critical illness: a new disease in intensive care. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14336. DOI: 10.4414/smw.2016.14336. PMID: 27723899.
- Шестопалов А.Е., Яковлева А.В., Лукьянец О.Б., Петрова М.В. Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний у больных в хроническом критическом состоянии. *Клиническое питание и метаболизм.* 2022; 3 (1): 38–49. Shestopalov A.E., Yakovleva A.V., Lukyanets O.B., Petrova M.V. Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness. *Clinical Nutrition and Metabolism=Klinicheskoye Pitaniye i Metabolizm.* 2022; 3 (1): 38–49. DOI: 10.17816/clinutr105625.
- Daly B., Phelps W., Rudy E. A nurse-managed special care unit. *J Nur Adm.* 1991; (7–8): 31–38. PMID: 1870004.
- Carson S., Bach P. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin.* 2002; 18 (3): 461–476. DOI: 10.1016/s0749-0704 (02)00015-5. PMID: 12140908.
- MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., Scheinhorn D., Christopher K., Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NANDRC consensus conference. *Chest.* 2005; 128 (6): 3937–3954. DOI: 10.1378/chest.128.6.3937. PMID: 16354866.
- Zilberberg M.D., Luippold R.S., Sulsky S., Shorr A.F. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med.* 2008; 36 (3): 724–30. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31816536F7. PMID: 18209667.
- Hermans G., Van Aerde N., Meersseman P., Van Mechelen H., Debaveye Y., Wilmer A., Gunst J. et al. Five-year mortality and morbidity impact of prolonged versus brief ICU stay: a propensity score matched cohort study. *Thorax.* 2019; 74 (11): 1037–1045. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-213020. PMID: 31481633
- Iwashyna T.J., Hodgson C.L., Pilcher D., Bailey M., van Lint A., Chavan S., Bellomo R. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (7): 566–573. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16)30098-4. PMID: 27155770.
- Bagshaw S.M., Stelfox H.T., Iwashyna T.J., Bellomo R., Zuege D., Wang X. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (12): 2134–2144. DOI: 10.1007/s00134-018-5440-1. PMID: 30421256.
- Jeffcote T., Foong M., Gold G., Glassford N., Robbins R., Iwashyna T.J., Darvali J., et al. Patient characteristics, ICU-specific supports, complications, and outcomes of persistent critical illness. *J Crit Care.* 2019; 54: 250–255. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.08.023. PMID: 31630075.
- Nierman D.M. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin.* 2002; 18 (3): 477–491. DOI: 10.1016/s0749-0704 (02)00010-6. PMID: 12140909.
- Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (4): 446–454. DOI: 10.1164/rccm.201002-0210CI. PMID: 20448093.
- Kandilov A.M., Ingber M., Morley M., Coomer N., Dalton K., Gage B., Superina C., et al. Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations (CCIP-PR). Final report. Research Triangle Park, NC: RTI International; 2014. 156 p. URL: <https://www.cms.gov/priorities/innovation/Files/reports/ChronicallyCriticallyIllPopulation-Report.pdf>. Accessed 05/06/2026.

22. «Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ)» «Rehabilitation in the Department of Resuscitation and Intensive Care (ReabIT)» (in Russ.). (https://rehabrus.ru/Docs/2021/MR-ReabIT_3.0.pdf).
23. Белкин А.А., Рудник Е.М., Белкин В.А., Нагаев Н.С., Пинчук Е.А., Рудник А.Е., Ткачук М.М. Разработка и валидация ПИТС-индекса для оценки тяжести синдрома последствий интенсивной терапии: описательное проспективное не сравнительное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2024; 4: 58–72. Belkin A.A., Rudnik E.N., Belkin V.A., Nagayev N.S., Pinchuk E.A., Rudnik A.E., Tkachuk M.M. Development and validation of the PICS index to assess the severity of the syndrome of consequences of intensive care: a descriptive prospective and unmatched cohort study. *Ann Crit Care = Vestnik Intenzivnoy Terapii imeni A.I. Saltanova*. 2024; 4: 58–72. (in Russ.).
24. Voiriot G., Oualha M., Pierre A., Gandonnière C.S., Gaudet A., Jouan Y., Kallel H., et al.; la CRT de la SRLF. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care*. 2022; 12 (1): 58. DOI: 10.1186/s13613-022-01038-0. PMID: 35779142.
25. Shaw M., Vigilanti E.M., McPeake J., Bagshaw S.M., Pilcher D., Bellomo R., Iwashyna T.J., et al. Timing of onset, burden, and postdischarge mortality of persistent critical illness in Scotland, 2005–2014: a retrospective, population-based, observational study. *Crit Care Explor*. 2020; 2 (4): e0102. DOI: 10.1097/CCE.000000000000102. PMID: 32426744
26. Vigilanti E.M., Bagshaw S.M., Bellomo R., McPeake J., Wang X.Q., Seelye S., Iwashyna T.J. Hospital-level variation in the development of persistent critical illness. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (8): 1567–1575. DOI: 10.1007/s00134-020-06129-9. PMID: 32500182.
27. Van den Berghe G. On the neuroendocrinopathy of critical illness. Perspectives for feeding and novel treatments. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194 (11): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201607-1516CI. PMID: 27611700.
28. Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care*. 2011; 15 (2): R102. DOI: 10.1186/cc10117. PMID: 21439086.
29. Ohbe H., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Epidemiology of chronic critical illness in Japan: a nationwide inpatient database study. *Crit Care Med*. 2021; 49 (1): 70–78. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004723. PMID: 33177360.
30. Chadda K.R., Puthucherry Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities. *Br J Anaesth*. 2024; 132 (3): 507–18. DOI: 10.1016/j.bja.2023.11.052. PMID: 38177003.
31. Vigilanti E.M., Kramer R., Admon A.J., Sjöding M.W., Hodgson C.L., Bellomo R., Iwashyna T.J. Late organ failures in patients with prolonged intensive care unit stays. *J Crit Care*. 2018; 46: 55–57. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.03.029. PMID: 29684773.
32. Darvall J.N., Bellomo R., Bailey M., Young P.J., Rockwood K., Pilcher D. Impact of frailty on persistent critical illness: a population-based cohort study. *Intensive Care Med*. 2022; 48 (3): 343–351. DOI: 10.1007/s00134-022-06617-0. PMID: 35119497.
33. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173 (5): 489–495. DOI: 10.1503/cmaj.050051. PMID: 16129869.
34. Okahara S., Subramaniam A., Darvall J.N., Ryo Ueno R., Bailey M.M., David V. Pilcher D.V. The relationship between frailty and mechanical ventilation: a population-based cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19 (2): 264–271. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-178OC. PMID: 34214022.
35. Loss S.H., Marchese C.B., Boniatti M.M., Wawrzyniak I.C., Oliveira R.P., Nunes L.N., Victorino J.A. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013; 59 (3): 241–247. DOI: 10.1016/j.ramb.2012.12.002. PMID: 23680275.
36. Jaiswal S., Sadacharam K., Shrestha R.R., Bhatta P., Ghimire R.K., Rimal A., Berhane Z., et al. External validation of prognostic model of one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *J Nepal Health Res Council*. 2012; 10 (1): 47–51. PMID: 22929637.
37. Feijó C.A.R., Borges A.E.P.P., da Cunha E.Q., de Meneses F.A., Albuquerque M.P., Natália LP Aragão N.L.P., Pinheiro T.O., et al. Chronic critical illness: reason for concern during and after ICU admission!. *Crit Care*. 2015; 19 (Suppl 2): P20. DOI: 10.1186/cc14674.
38. Mira J.C., Brakenridge S.C., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin*. 2017; 33 (2): 245–258. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.001. PMID: 28284293.
39. Carson S.S., Garrett G., Hanson L.C., Lanier J., Govert J., Brake M.C., Landucci D.L., et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2008; 36 (7): 2061–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817b8925. PMID: 18552692.
40. Udeh C.I., Hadder B., Udeh B.L. Validation and extension of the prolonged mechanical ventilation prognostic Mmodel (ProVent) score for predicting 1-year mortality after prolonged mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (12): 1845–51. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-200OC. PMID: 26418231.
41. Dibiasi C., Kimberger O., Bologheanu R., Staudinger T., Heinz G., Zauner C., G., et al. External validation of the ProVent score for prognostication of 1-year mortality of critically ill patients with prolonged mechanical ventilation: a single-centre, retrospective observational study in Austria. *BMJ Open*. 2022; 12 (9): e066197. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066197. PMID: 36127078.
42. Hough C.L., Caldwell E.S., Cox C.E., Douglas I.S., Kahn J.M., White D.B., Seeley E.J.; the ProVent Investigators and the National Heart Lung and Blood Institute's Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Development and validation of a mortality prediction model for patients receiving 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2015; 43 (11): 2339–2345. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001205. PMID: 26247337.
43. Darvall J.N., Boonstra T., Norman J., Murphy D., Bailey M., Iwashyna T.J., Bagshaw S.M., et al. Persistent critical illness: baseline characteristics, intensive care course, and cause of death. *Crit Care Resusc*. 2019; 21 (2): 110–118. PMID: 31142241.
44. Unroe M., Kahn J.M., Carson S.S., Govert J.A., Martinu T., Sathy S.J., Clay A.S., et al. One year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010; 153 (3): 167–175. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-20100803-00007. PMID: 20679561.
45. Marchioni A., Tonelli R., Sdanganelli A., Gozzi F., Musaro L., Fantini R., Tabbi L., et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology*. 2020; 26 (3): 151–158. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.006. PMID: 31672594.
46. Еришов В.И., Белкин А.А., Горбачев В.И., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., с соавт. Российское многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS): инфекционные осложнения при искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2023; 1: 19–25. Ershov V.I., Belkin A.A., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Leyderman I.N., et al. Russian multicenter observational clinical study «Register of Respiratory Therapy in Patients with Ischemic Stroke (RETAS)»: infectious complications of mechanical ventilation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2023; 1: 19–25. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202301119.
47. Еришов В.И., Лейдерман И.Н., Белкин А.А., Горбачев В.И., Грицан А.И., Лебединский К.М., Петриков С.С., с соавт. Распространенность и влияние белково-энергетического недостаточности на осложнения и исход тяжелого инсульта, требующего респираторной поддержки: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2024; 1: 58–68. Ershov V.I., Leyderman I.N., Belkin A.A., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Lebedinsky K.M., Petrikov S.S., et al. Protein-energy malnutrition prevalence and influence on complications and outcome of severe stroke requiring mechanical ventilation: a multicenter prospective observational trial. *Ann Crit Care = Vestnik Intenzivnoy Terapii im. A. I. Saltanova*. 2024; 1: 58–68. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68.
48. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect*. 2019; 8 (8): R131–R143. DOI: 10.1530/EC-19-0318. PMID: 31340197.
49. Boonen E., van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (5): 1569–1582. DOI: 10.1210/jc.2013-4115. PMID: 24517153.
50. Schmidt H., Hoyer D., Wilhelm J., Söffker G., Heinroth K., Hottenrott K., Said S.M., et al. The alteration of autonomic function in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Clin*. 2008; 24 (1): 149–163. ix. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.10.003. PMID: 18241783.
51. Wang W., Xu C., Ma X., Zhang X., Xie P. Intensive care unit-acquired weakness: a review of recent progress with a look toward the future. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 559789. DOI: 10.3389/fmed.2020.559789. PMID: 33330523.

52. *Macintyre N.R.* Chronic critical illness: the growing challenge to health care. *Respir Care.* 2012; 57 (6): 1021–1027. DOI: 10.4187/respcare.01768. PMID: 22663975.
53. *Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., Morandi A., Thompson J.L., Pun B.T., Brummel N.E., et al.; BRAIN-ICU Study Investigators.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013; 369 (14): 1306–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa1301372. PMID: 24088092.
54. *Cox C.E.* Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care.* 2012; 57 (6): 859–864. DOI: 10.4187/respcare.01719. PMID: 22663963.
55. *Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A., Ang D., Bihorac A., McKinley B.A., Moldauer L.L., et al.* Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72 (6): 1491–1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000. PMID: 22695412.
56. *Hawkins R.B., Raymond S.L., Stortz J.A., Hiroguchi H., Brakenridge S.C., Gardner A., Efron P.A., et al.* Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Front Immunol.* 2018; 9: 1511. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01511. PMID: 30013565.
57. *Zhou Q., Qian H., Yang A., Lu J., Liu J.* Clinical and prognostic features of chronic critical illness/persistent inflammation immunosuppression and catabolism patients: a prospective observational clinical study. *Shock.* 2023; 59 (1): 5–11. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002035. PMID: 36383370.
58. *Likhvantsev V.V., Berikashvili L.B., Yadgarov M.Y., Yakovlev A.A., Kuzovlev A.N.* The tri-steps model of critical conditions in intensive care: introducing a new paradigm for chronic critical illness. *J Clin Med.* 2024; 13: 3683. DOI: 10.3390/jcm13133683. PMID: 38999249.
59. *Hesselink L., Hoepelman R.J., Spijkerman R., de Groot M.C.H., van Wessel K.J.P., Koenderman L., Leenen L.P.H., et al.* Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) after polytrauma: a rare syndrome with major consequences. *J Clin Med.* 2020; 9 (1): 191. DOI: 10.3390/jcm9010191. PMID: 31936748.
60. *Berikashvili L.B., Shestopalov A.E., Polyakov P.A., Yakovleva A.V., Yadgarov M.Y., Kuznetsov I.V., Said M.T.S.M., et al.* The neurological metabolic phenotype in prolonged/chronic critical illness: propensity score matched analysis of nutrition and outcomes. *Nutrients.* 2025; 17 (14): 2302. DOI: 10.3390/nu17142302. PMID: 40732927.

Поступила 11.02.2026

Принята 13.05.2026

Публикация онлайн 15.06.2026