

Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы)

Е.В. Григорьев^{1,2}, Д.Л. Шукевич^{1,2}, Г.П. Плотников³,
А.Н. Кудрявцев³, А.С. Радивилко¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского», Москва

Полиорганная недостаточность (ПОН) — наиболее тяжелый исход критического состояния любого генеза (сепсис, травма, ишемия и реперфузия), планка летальности при данном синдроме не имеет тенденции к снижению. Обзорная статья предлагает прежде всего знакомство с ключевыми научными направлениями, по которым на данный момент развивается теория ПОН (исследование значимости аларминов, митохондриальная дисфункция, барьерная недостаточность, иммунологическое и неврологическое сопряжение, формы программированной гибели клеток, индуцированная иммуносупрессия, разрешение воспаления). Исследования доказывают целесообразность введения персонализированного подхода к диагностике ПОН путем обоснования эндофенотипа критического состояния на основании комплекса иммунологических, геномных и клинических показателей.

Ключевые слова:

системный воспалительный ответ, полиорганная недостаточность, алармины, митохондрии, иммунная супрессия, барьерная недостаточность, эндофенотип

✉ Для корреспонденции: Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Кемерово; e-mail: grigoriev@hotmail.com

✉ Для цитирования: Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Кудрявцев А.Н., Радивилко А.С. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;2:48–57.

Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization

E.V. Grigoryev^{1,2}, D.L. Shukevich^{1,2}, G.P. Plotnikov³,
A.N. Kudryavtsev³, A.S. Radivilko¹

¹ Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo

³ A.V. Vishnevsky National Medical Research Centre of Surgery, Moscow

Multiple organ failure (MOF) is the most severe outcome of the critical care patients of any reason (sepsis, trauma, ischemia and reperfusion), the mortality rate with this syndrome has no tendency to decrease. The review article offers, first of all, an introduction to the key research areas in which the MOF theory is currently developing (alarmines, mitochondrial dysfunction, barrier insufficiency, immunological and neurological conjugation, forms of programmed cell death, induced immunosuppression, resolution of inflammation). Studies prove the feasibility of introducing a personalized approach to the diagnosis of MOF by substantiating the endophenotype of the critical care patients on the basis of a complex of immunological, genomic and clinical indicators.

Keywords:

systemic inflammatory response, multiple organ failure, alarmines, mitochondria, immune suppression, barrier deficiency, endophenotype

✉ For correspondence: Evgeny V Grigoryev, M.D., Ph.D., Head of Chair of Anesthesiology and Reanimation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo; e-mail: grigoriev@hotmail.com

✉ For citation: Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Kudryavtsev AN, Radivilko AS. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;2:48–57.

Полиорганная недостаточность (ПОН) — множественная прогрессирующая и/или последовательная недостаточность функции органов («классическое» определение Baue et al.) — остается бременем для всей системы оказания медицинской помощи вообще и для служб реанимации в частности в силу высокой затратности лечения и поддерживающих мероприятий, низкой вероятности благоприятного развития сценариев ПОН, значимым влиянием ПОН на отдаленные исходы критических состояний (длительный когнитивный дефицит у выживших, низкое качество жизни, высокая частота физических ограничений даже в молодом возрасте пациентов) [1, 2]. В 1977 г. термин «полиорганная недостаточность» был впервые предложен группой Ben Eiseman, в статье которых было впервые описано наличие множественной органной недостаточности у 42 пациентов с тяжелой сочетанной травмой [3]. Существующие теории ПОН с момента описания данного синдрома предполагали наличие бимодального характера ПОН [4], однако суть бимодального феномена со временем изменилась: если в первой половине 90-х гг. ПОН зачастую носила характер «ятрогенного» повреждения вследствие отсутствия стандартных операционных процедур, данных широкомасштабных рандомизированных и основанных на доказательности исследованиях оценки влияния стратегических мер по лечению критических пациентов, то на данный момент подобные проблемы в основном решены (например, обоснование использования «концепции малых дыхательных объемов» при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) позволило нивелировать неблагоприятные клинические исходы, связанные не столько с собственно ОРДС, сколько с развитием вентилятор-индуцированного повреждения легких) [5, 6]. Тем не менее за «первым ударом» (first hit) следует второй пик формирования ПОН («хроническая» госпитальная инфекция мультирезистентными штаммами, реактивация вирусов, мальнутриция и кахексия, саркопения, иммуносупрессия, персистирующая зависимость от поддерживающей терапии), что, собственно, и обуславливает сложность лечения, ведет к формированию персистенции ПОН и делает практически неснижаемой планку госпитальной летальности и неблагоприятных исходов критических состояний — это, в свою очередь, обосновывает целесообразность изменения подходов как к диагностике, так и терапии ПОН путем внедрения эффекта персонализации и создания клинического, иммунологического и генетического портрета критического пациента [7].

Теория danger — принципиальный прорыв в патогенезе, в том числе и критических состояний, — объединила врожденный и приобретенный иммунитет и доказала схожесть и универсальность формирования так называемого ответа хозяина (host response) как при сепсисе, так и при воздействии на пациента неинфекционного характера повреждения (травма, ишемия/реперфузия) [8].

Клетки в условиях стерильной неинфекционной или инфекционной системной воспалительной реакции (СВР) обладают возможностью выброса так называемых аларминов или дистресс-ассоциированных паттернов (danger-associated molecular patterns — DAMP), теоретическое обоснование термина произошло от аналогичных молекулярных паттернов инфекционного (связанного с возбудителями — бактериями, вирусами, грибами) генеза — патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMP). Толл-подобные рецепторы (toll-like receptors — TLR), RAGE-рецепторы, нуклеотид-связывающие домены олигомеризации (NOD) и NOD-содержащие богатые лейцином последовательности объединяются термином «паттерн-распознающие рецепторы» (PRR) и обладают универсальностью активации клеток макроорганизма в ответ на внешнюю стимуляцию. Внутриклеточные DAMP представлены молекулами, которые в физиологических условиях включены в нормальный цикл работы клетки, в таких условиях они не распознаются иммунной системой, что отличает их от воспалительных цитокинов. DAMP активируют PRR с дальнейшей активацией иммунного ответа, внеклеточные DAMP способны связываться с PRR после деструкции тканей и клеток в виде растворимой формы DAMP.

Среди кандидатных аларминов в разные годы были рассмотрены (и была доказана их роль в генезе ПОН) циркулирующие митохондриальные и ядерные ДНК, белки теплового шока, связанные с гистонами белки, компоненты внеклеточного матрикса [9–11]. В области тканевого повреждения (или в очаге инфекции) нейтрофилы, резидентные макрофаги и дендритные клетки определяют и координируют воспалительный ответ посредством передачи сигналов через систему DAMP-PRR и дальнейшей активации инфламмасом — многомерных белковых цитозольных комплексов, которые вовлекаются в активацию врожденного иммунитета [12]. Связывание DAMP и PRR ведет к сигнальной трансдукции, что реализуется через активность ряда транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа-би (nuclear factor κ B — NF- κ B), который вызывает экспрессию генов системного воспаления. Инфламмасы активируют каспазу-1, которая, в свою очередь, переводит потенциально провоспалительные интерлейкины ИЛ-1 β и ИЛ-18 в их активные формы [13].

Локальный воспалительный ответ является важнейшим в отношении координации раннего тканевого ремоделирования, неоваскуляризации, активности ростовых факторов и реализации репарации как «исхода» и сбалансированности воспаления.

Выраженная деструкция тканей, значительная нагрузка микроорганизмами или инвазия высоковирулентных возбудителей вызывают дисрегуляцию системного воспалительного ответа. Локальный выброс цитокинов и активация воспаления могут быть избы-

точными в ответ на инфекционный или неинфекционный стимул. Цитокины активируют эндотелиоциты и вызывают фиксацию на поверхности эндотелиальной выстилки комплемента, в дополнение к этому неспецифические иммунные клетки (нейтрофилы и макрофаги) путем выброса свободных радикалов (СР) кислорода и токсических гранул могут вызвать локальный тканевой некроз. Все перечисленное ведет к дополнительно выбросу DAMP и потенцированию круга активности иммунного ответа [14].

Некроптоз и пироптоз являются вариантами не связанной с апоптозом программированной клеточной гибели при дисрегуляции воспаления. С учетом альтернативного пути активации клеточной гибели подобный механизм ведет к выбросу дополнительных DAMP. Выброс ДНК из нейтрофилов и макрофагов формирует так называемые нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular trap — NET), которые выключают участок кровотока из системного кровообращения и способны уничтожать бактерии и клетки собственного организма путем нетоза (от аббревиатуры NET). Особенностью является и тот факт, что гибель клеток ведет к выбросу цитокинов вне локального очага повреждения, тем самым реализуя дистантный эффект потенцирования СВР и ПОН [15].

Митохондриальная ДНК (митДНК) уже в течение нескольких лет рассматривается как один из многообещающих кандидатных аларминов. Когда из поврежденных митохондрий вследствие разрыва мембран клеток выбрасывается содержимое, специфические компоненты митохондрий распознаются организмом PRR-системы первичного иммунитета как PAMP из-за схожести с N-формильными компонентами стенки клеток бактерий с последующей реализацией системного воспалительного ответа [16]. Особенностью является тот факт, что митДНК способна индуцировать СВР вне наличия первичной бактериальной нагрузки. Более того, выброс митДНК, который превышает возможности внутриклеточной аутофагии в отношении снижения уровня митДНК, ведет к TLR-9 опосредованному системному воспалительному ответу в эндотелиоцитах, что может быть компонентом формирования системной барьерной недостаточности [17].

Барьерная недостаточность

Эндотелий — избирательная мембрана, регулирующая движение воды, электролитов, микро- и макромолекул и клеток между тканями и кровью. Известно, что эндотелий обладает свойствами активной регуляции подобных перемещений, и ряд авторов доказали важнейшую роль, которую играет эндотелий в реализации СВР и ПОН как при сепсисе, так и при неинфекционной СВР. Так, Deutschman et al. в своем обзоре показали, что основой

для расстройства гомеостаза при ПОН может являться так называемая барьерная недостаточность. По сути, есть два компонента взаимосвязи ПОН и барьерной недостаточности: активация сигнальных молекул и вовлеченность эндотелиальной выстилки в генерализацию воспалительного ответа и формирование капиллярной утечки с активацией молекул, участвующих в системе гемостаза и развитии микротромбозов [18].

Ранее было изучено, что следствием экспрессии воспалительных рецепторов является инфильтрация лейкоцитами и гиперпродукция воспалительных медиаторов. По аналогии с лейкоцитами эпителиальные клетки ряда органов экспрессируют воспалительные рецепторы на своей поверхности и могут также участвовать в выбросе медиаторов (цитокины, хемокины, оксид азота) [19]. Таким образом, эндотелиоциты и эпителиоциты становятся ответственными за воспалительный ответ, эти клетки способны распознавать такие лиганды, как DAMP и PAMP, в тканях и продуцировать такие биологические активные молекулы, как хемокины и провоспалительные и противовоспалительные медиаторы, а также факторы свертывания. Механизмы подобного амплифицирования системного воспаления посредством ряда транскрипционных факторов (например, NF-κB) формируют специфические условия, которые рядом исследователей были объединены под названиями «СВР-индуцированный васкулит» (SIRS-induced vasculitis — SIVA, по Matsuda) или «шок-индуцированная эндотелиопатия» (shock-induced endotheliopathy — SHINE, по Johansson) [20, 21].

Сопряжение «эндотелий–гемостаз»

Могут быть выделены разные пути активации системы гемостаза на уровне микроциркуляции при системном воспалительном ответе. Важнейшим является формирование тромбина, обусловленное выбросом тканевого фактора. В условиях СВР основными источниками тканевого фактора являются моноциты, макрофаги, кроме того, усиливается роль в выбросе тканевого фактора активированного эндотелия [22, 23].

Активированные цитокинами эндотелиальные клетки экспрессируют тканевой фактор, который в свою очередь, через связь с факторами VII и X вызывает синтез тромбина и фибрина. Кроме того, есть мнение авторов о том, что тканевой фактор может вызывать «слушивание» (или шеддинг) микрочастиц с поверхности эндотелия, что также активирует СВР [24, 25].

Поверхность эндотелия вне системного воспаления «защищена» системой антикоагулянтов (система протеина С + S, антитромбин, ингибитор тканевого фактора), эндотелиальная дисфункция вызывает выключение всех трех компонентов защиты. При СВР наблюдаются угнетение синтеза антитромбина, усиление процесса

разрушения путем воздействия активированных нейтрофилов и активное потребление. Функция ингибитора тканевого фактора повреждается за счет снижения синтеза гликозаминогликанов на поверхности эндотелия. Система протеина C+S повреждается за счет нарушения синтеза, наблюдается нарушение активности системы за счет нарушения экспрессии тромбомодулина на поверхности эндотелиоцитов [26].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

СВР и свертывание на уровне микроциркуляции могут взаимно усиливаться за счет формирования системы NET [27]. В ходе активации любыми лигандами PAMP и DAMP нейтрофилы формируют во внеклеточном пространстве так называемые сетевые структуры, имея в своем составе ДНК нейтрофила как основного структурного компонента ловушки, гистоны, биологически активные молекулы (эластаза нейтрофилов, лактоферрин, миелопероксидаза, катепсин G). Целью формирования ловушки является локализация и нейтрализация бактерий и грибов [28]. Факт образования ловушек был назван «нетоз», что отличает подобный вариант гибели нейтрофилов от некроза и апоптоза. Нити ДНК в составе ловушек способны контактно активировать калликреин-кининовую систему и факторы системы свертывания крови, вызывать адгезию измененных тромбоцитов, блокировать микроциркуляцию за счет повреждения эндотелия путем воздействия медиаторов из состава ловушек, что может поддерживать СВР и ПОН в случае избыточного образования NET [29].

Гликокаликс

Апикальная поверхность эндотелиальных клеток, расположенных в кровеносных, лимфатических сосудах и сердце, покрыта гликокаликсом, слоем глубиной от 1 до 3 мкм. Компонентами гликокаликса являются заякоренные к клеткам протеогликаны, боковые цепи гликозаминогликанов и сиалопротеины [30, 31]. В состав протеогликанов входит белковое ядро, в котором фиксированы гликозаминогликаны; в состав белкового ядра входят синдиан, глипикан и перлекан. Данная сеть обволакивает поверхность эндотелия со стороны просвета кровеносного сосуда с проникновением в межклеточную расщелину вплоть до соприкосновения с внеклеточным матриксом базальной мембраны. Все растворимые компоненты (альбумин, тромбомодулин) и ряд сывороточных белков (антитромбин III, молекулы клеточной адгезии) связаны с внутрипросветной фазой гликокаликса.

Визуализация гликокаликса затруднена по причине нестабильности и хрупкости трехмерного слоя.

Классический метод — трансмиссионная электронная микроскопия — ограничена в использовании по причине технических особенностей методики и прежде всего невыполнимости метода *in vivo*. Другим методом является оценка флюоресценции гликокаликса с использованием флюоресцентных меток и конфокальной микроскопии. Прижизненная микроскопия и/или использование полупроницаемых меток и оценка внутрисосудистого распределения являются одними из вариантов прижизненной оценки повреждения гликокаликса *in vivo*. Кроме того, методом иммуноферментного анализа могут быть определены сывороточные концентрации компонентов гликокаликса (синдиан) с оценкой ангиопоэтинов и уровня микроальбуминурии [32].

Гликокаликс играет ключевую роль в физиологии микроциркуляции и проницаемости эндотелиального барьера, поддерживая онкотический градиент, регулируя адгезию/миграцию лейкоцитов и ингибируя микроциркуляторный тромбоз [33].

Гликокаликс выполняет роль механотрансдуктора, который передает силы сдвига на эндотелиоциты посредством белковых комплексов. Конформация гликокаликса ведет к выбросу оксида азота, что вызывает изменение регуляции сосудистого тонуса и перераспределение кровотока и потока кислорода к тканям, что делает гликокаликс ответственным за микроциркуляторный дистресс-синдром в условиях шока, ишемии и реперфузии и состояния «нефизиологического кровообращения» (например, экстракорпоральная перфузия), для восстановления метаболического сопряжения органной функции и локальной гемодинамики [34].

Гликокаликс формирует так называемую модель «парацеллюлярной проницаемости», в которой он регулирует проницаемость жидкости и растворенных веществ и макромолекул в интерстициальное пространство из просвета сосуда, прежде всего данный фактор является ведущим в отношении проницаемости слоя «гликокаликс/внутрисосудистая жидкость» для альбумина, что, по сути, формирует так называемый синдром повышенной проницаемости капилляров [35].

В ходе системного воспаления структура и функция гликокаликса нарушаются с активным участием нарушенной функции в реализации эндотелиального повреждения и барьерной недостаточности. Наиболее значительным является разрушение нормальной парацеллюлярной проницаемости и перераспределения альбумина в интерстициальное пространство, далее по значимости идет нарушение сосудистого тонуса с депонированием крови в микроциркуляции, повреждение гепаран-сульфата с формированием прокоагулянтного локального внутрисосудистого гомеостаза и микротромбозами, экспрессия молекул межклеточной адгезии и усиление трафика лейкоцитов по эндотелиальной поверхности, оксидативное повреждение эндотелия [36, 37].

Неврологические и иммунологические сопряжения

Реализация иммунологического ответа на РАМР и DAMP вовлекает в процесс критические для гомеостаза регуляторные нейроэндокринные механизмы. Замкнутая цепь регуляции нейроэндокринного ответа, объединяющая нейроэндокринную, нервную и иммунную системы, состоит из двух компонентов — сенсорного афферентного и регуляторного эфферентного. Афферентная импульсация модулируется цитокинами и гормонами, которые проникают через гематоэнцефалический барьер в порталную систему гипофиза. Эфферентная часть нервной регуляции характеризуется наличием «воспалительного рефлекса» [38].

Липополисахариды, бактериальные токсины, провоспалительные цитокины и другие медиаторы системного воспалительного ответа взаимодействуют напрямую с сенсорными нейронами вегетативной нервной системы с реализацией афферентного потенциала действия, который «двигается» по сенсорным компонентам блуждающего нерва до ядра одиночного тракта в стволе мозга. Данные сигналы необходимы для формирования гипертермии и иных неврологических симптомов воспалительного ответа. «Воспалительный рефлекс» является ведущим в отношении выброса фактора некроза опухоли (ФНО) в ответ на ЛПС и иные медиаторы системного воспаления. Эфферентные сигналы из ствола мозга идут к ганглиям чревного сплетения, в которых находятся адренергические клетки селезеночных нервов. В окончаниях селезеночных нервов норэпинефрин, выбрасываемый аксонами, взаимодействует с подвидами Т-клеток, которые экспрессируют холинацетилтрансферазу, фермент, лимитирующий биосинтез ацетилхолина [39, 40]. Ацетилхолин, продуцируемый данными клетками, взаимодействует с никотин-ацетилхолиновыми рецепторами, которые экспрессируются в пульпе селезенки и макрофагах краевой зоны. Передача сигнала посредством ацетилхолиновых рецепторов подавляет внеядерную транслокацию NF- κ B, стабилизирует митохондриальные мембраны и ингибирует активность инфламмасом, что в дальнейшем уменьшает выброс ФНО, ИЛ-1 и HMGB-1 (high mobility group box protein-1) [41].

Нервные импульсы также способны распространяться по симпатическим нервам из ствола головного мозга, что в окончательном итоге выражается в выбросе адренергических нейротрансмиттеров в тканях, взаимодействующих с клетками врожденного иммунитета и экспрессирующих α - и β -адренергические рецепторы, что вызывает модуляцию выброса цитокинов [42]. Еще одним эфферентным путем, который модулирует ответ цитокинов при СВР, является передача нервных импульсов по блуждающему нерву с регуляцией выброса дофамина. Взаимодействия лигандов с допаминовыми рецепторами D1, экспрессирующихся на моноцитах

и макрофагах, ослабляют воздействие ЛПС на выброс ФНО [43].

Следовательно, СВР инфекционного и неинфекционного генеза и тяжесть ответа (и, соответственно, тяжесть тканевого повреждения) зависят от исходного статуса вегетативной нервной системы, принимающей участие в регуляции врожденного иммунного ответа.

Митохондриальная дисфункция

Все компоненты патофизиологии критических состояний (нарушение доставки и потребления кислорода, ишемия и реперфузия, сепсис) вызывают клеточный стресс и нарушают физиологию митохондрий. Ингибирование окислительного фосфорилирования и синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) нарушает электролитный (прежде всего кальциевый) гомеостаз, что в итоге вызывает увеличение продукции СР. Кроме того, отмечается нарушение структуры митохондрий — деструкция и фрагментация [44]. Считается, что продукция СР является важнейшим фактором митохондриальной дисфункции. Активность митохондрии регулируется наличием субстратов и доступностью АДФ и иными формами посттрансляционной модификации [45]. Считается, что предотвращение продукции СР митохондриями снижает выброс провоспалительных цитокинов, что может быть основой для коррекции интенсивной терапии ПОН путем целенаправленного воздействия на дисфункцию митохондрий. Последствиями митохондриальной дисфункции являются истощение запасов АТФ, выброс цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора, выброс СР и оксида азота, нарушение аутофагии [46, 47].

Критическое состояние (ишемия, гипоксия) ведет к нарушению сопряжения окислительного фосфорилирования и протонного градиента за счет открытия во внутренней мембране митохондрии митохондриальных пор проницаемости, снижению концентрации АТФ, к потере митохондриального матрикса и разрушению митохондрий, формированию микровезикул в эндоплазматическом ретикулуме и цитоплазме, выбросу лизосомальных ферментов, что ведет, в свою очередь, к гибели клеток [48].

Нарушение функции митохондрий сопровождается выбросом проапоптотических факторов (цитохром С) из межмембранного пространства с активацией каспаз. Считается, что ведущими в этом процессе являются активность СР и липопероксидация мембран. Вторым значимым для активации апоптоза белком считается апоптоз-индуцирующий фактор. Проапоптотическая активность потенцируется ишемией и реперфузией за счет увеличения содержания внутриклеточного кальция, что вызывает, в свою очередь, деполяризацию мембраны митохондрии [49–51].

Аутофагия — один из механизмов эндогенной цитопротекции, который позволяет клеткам «избавляться» от поврежденных органелл или молекул. Имеются формы неспецифической и целенаправленной аутофагии, которые реализуются путем формирования секвестрации содержимого цитозоля за счет образования фагофор с двойной мембраной, которые далее созревают в аутофагосомы с лизисом содержимого, при наличии рецепторного белка на поверхности того или иного клеточного компонента может реализовываться целенаправленная аутофагия [52].

Митохондриальная дисфункция и нарушение биогенеза митохондрий и аутофагии считаются одними из важнейших компонентов ПОН, включая острое повреждение почек, ОРДС и нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Морфологические нарушения при ПОН характеризуются снижением массы митохондрий, фрагментацией митохондрий и потерей структуры крист [53].

В качестве вариантов патофизиологии вовлечения митохондрий в генез ПОН исследователи называют опосредованное СР нарушение структуры и функции клеток, выброс митДНК в качестве DAMP и дисфункцию биогенеза и аутофагии, энергетическую недостаточность клетки [54].

Иммунная супрессия

Первичный иммунный ответ в виде контролируемой или неконтролируемой СВР вызывает выброс медиаторов, который, в свою очередь, объясняет клеточный и гуморальный ответы организма. Ответ включает активность нейтрофилов, фагоцитарную активность, повреждение эндотелиального барьера и синтез острофазовых реактантов, хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления и/или тканевого повреждения, активность системы свертывания. Первичный провоспалительный ответ в зависимости от выраженности базовой активности медиаторов СВР сменяется компенсаторным противовоспалительным ответом, однако абсолютной ясности в последовательности этих фаз до сих пор нет, т. к. анализ больших баз данных генетического материала показал одновременную ап- и даун-регуляцию транскрипции генов, отвечающих за ответ. Известно, что вторая фаза — фаза противовоспаления — инициирует индуцированную иммуносупрессию. Фазность СВР зависит от многих факторов: коморбидность, факторы собственно возбудителя при сепсисе или выраженности тканевого поражения при стерильной СВР и, конечно, генетики. Ряд авторов считает, что собственно фаза индуцированной иммуносупрессии является адаптивным ответом, что, вероятно, расширяет возможности в терапии путем ее целенаправленной индукции [55, 56].

Одним из компонентов индуцированной иммуносупрессии является апоптоз иммунных клеток. Первич-

ными агентами апоптоза служат каспазы митохондриального происхождения, наряду с ядерными факторами транскрипции они активируют программу апоптоза клеток. Апоптоз активируется параллельно с провоспалительным пиком медиаторов СВР. Т-клетки адаптивного иммунитета CD-4 и CD-8 особенно подвержены апоптозу, что доказывается экспериментами *in vitro*, когда сыворотка пациентов с сепсисом, будучи добавлена к культуре лимфоцитов, вызывала апоптотическую гибель клеток [57].

ИЛ-10, как ведущий цитокин с противовоспалительными свойствами, обнаруживается у пациентов в большинстве представленных исследований с ПОН. ИЛ-10 продуцируется регуляторными Т-лимфоцитами (Treg) и Т2-лимфоцитами, подавляя ответ CD-8 Т-клеток, что, в свою очередь, снижает активность по выбросу и синтезу моноцитами медиаторов воспаления. Данный феномен подавления провоспалительной активности моноцитов и называется собственно иммунным параличом, характеризуется апоптозом лимфоцитов (лимфопения), увеличением числа Treg и снижением экспрессии молекул основного комплекса гистосовместимости (МНС [major histocompatibility complex] класса II — HLA-DR [human leukocyte antigens]).

Клеточное истощение — характерный иммунологический симптом иммуносупрессии, характеризуется экспрессией Т-лимфоцитами ингибиторных рецепторов (PD-1, CD-69, CD-25), что не позволяет клеткам продуцировать цитокины. Одним из объяснений может быть чрезмерная нагрузка внешними антигенами (вирусы, бактерии) [59].

Воспалительный метаболический комплекс

Нарушения метаболизма являются специфичными для ПОН и СВР. Имеются данные, что СВР вызывает метаболическую дисфункцию, специфичную для воспалительного ответа. Известно, что метаболиты сами по себе являются не только субстратами для метаболических процессов, но и субстратами для модификации иммунных клеток, служат медиаторами для передачи сигналов внутри и между клетками, регуляторами экспрессии генов, ингибиторами или активаторами ферментов [60]. Септическая кахексия — один из наиболее явных признаков проявления воспалительного метаболического комплекса. Кахексия — комплексный метаболический синдром, характеризующийся потерей скелетной мышечной массы, что ассоциируется обычно с воспалением (вероятно персистирующим), инсулинорезистентностью и катаболизмом белков. Мышечная слабость как проявление индуцированной СВР кахексии считается ведущим условием персистирующей ПОН наряду с полинейропатией и полимиопатией критических состояний [61]. Системное воспаление

посредством активации факторов транскрипции усиливает экспрессию генов убиквитина, атрогина-1, тем самым ускоряя разрушение белков [62]. Сопряжение воспаления и кахексии включает механизм выброса и активации супрессорных клеток миелоидного происхождения, клеток, которые одинаково активируются при септической и раковой кахексиях [63].

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта и микробиом

В здоровом организме эпителий тонкой кишки имеет поверхность в 40 м², полностью обновляется каждые 5 дней, обладает эффектом барьера между иммунными клетками кишки и 40 трлн микроорганизмов, постоянно живущих в просвете кишки. Впервые мнение о ЖКТ как «моторе» ПОН было высказано почти 40 лет назад. Данная теория обосновала компонент внутрибрюшной гипертензии, абдоминального компартмент-синдрома и роль в развитии нозокомиальных инфекционных осложнений [64]. Первично апробированная теория транслокации микрофлоры из просвета кишки за счет интестинальной гиперпроницаемости, что приводило бы к транслокации интактных бактерий в кровоток, на данный момент не является абсолютно подтвержденной [65]. Считается, что лимфа, оттекающая от ЖКТ, содержит всего лишь незначительное число бактерий, обычно минимальную концентрацию ЛПС и цитокинов, однако липидные фактор лимфы и микросомальный белок-переносчик триглицеридов способны активировать TLR в легких, тем самым потенцируя СВР и ПОН [66]. Интестинальная гиперпроницаемость является основой вклада ЖКТ в патогенез ПОН. С подобными процессами ассоциируется апоптоз эпителиоцитов ЖКТ, разрывы плотных контактов за счет разрушения окклюдина и клаудинов, нарушение функции киназы легких цепей белка миозина, нарушение реологии слоя слизи и уменьшение его гидрофобности [67]. Микробиом — комплексная экологическая система, которую следует учесть в ходе рассмотрения патофизиологии ПОН.

Разрешение воспаления

Исторически сложилось, что воспалительный процесс является пассивным, предполагает устранение стимула воспаления, снижение вплоть до остановки продукции хемоаттрактантов, разведение градиентов хемокинов и предотвращение последующего рекрутмента лейкоцитов. Однако за последние десятилетия рядом авторов было показано, что разрешение (резолуция) воспаления — процесс активный, связанный с синтезом биологически активных медиаторов, которые являются

ведущими в отношении возвращения воспалительного гомеостаза. Исследователями доказано, что разрешение воспаления (подавления воспалительной реакции) характеризуется прекращением хемотаксиса, снижением синтеза провоспалительных и вновь образуемых медиаторов, снижением активности макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. Важную роль в разрешении воспаления играют так называемые медиаторы восстановления (proresolving mediators) [68].

Эндофенотип полиорганной недостаточности

Эндофенотип — вновь введенный подкласс, соединяющий генетическую детерминацию и собственно симптомы заболевания. Исходно понятие было введено в психиатрии, однако с учетом того, что данная классификация была предложена для разделения многофакторной патологии (чем являются и критические состояния) на более простые и, что важно, измеряемые проявления, данная концепция может быть использована в ходе оценки патофизиологии и выбора терапии ПОН. Поскольку стерильное системное воспаление, ПОН предполагают довольно сложное взаимоотношение между эндотелиальными клетками, тромбоцитами, лейкоцитами, системы свертывания, воспалительными медиаторами, варибельность подобных отношений клеток и систем поддержания гомеостаза на фоне исходного генотипа пациента, состояния микробиома, возраста, коморбидной патологии требует персонификации диагностики и — самое важное — персонификации терапии. Это может быть объяснено тем, что в ходе исследований и разработок теории «опасности» (danger theory) была установлена способность клеточных поверхностных паттерн-распознающих рецепторов отвечать на DAMP и PAMP одновременно, что делает СВР и ПОН синтезом ответа организма как на инфекционный, так и неинфекционный стимулы. Вероятно, что каждому пациенту будет соответствовать определенный эндофенотип критического состояния, пути активации сигнальных рецепторов, состояния макроорганизма (генетика, возраст, характер питания и т. д.).

Примером подобного могут служить три воспалительных фенотипа, связанных с педиатрическим сепсисом, что обусловлено взаимоотношениями между воспалением и свертыванием и объясняет определенный ответ на терапию: 1) ПОН, ассоциированная с иммунным параличом; 2) ПОН, ассоциированная с тромбоцитопенией; 3) последовательная ПОН [69]. Для каждого фенотипа были характерны иммунносупрессорные или гипериммунные проявления определенной выраженности (изменение ответа клеток *ex vivo* на эндотоксин или цитокины, нарушение экспрессии HLA-DR и/или лимфопения, изменение системного содержания цитокинов), которые

характеризовались клиническими критериями (время с момента начала критического состояния, выраженность гемостазиологических расстройств) [69].

Проект MARS, инициированный авторским коллективом Scicluna et al., поставил перед собой цель определить биологические релевантные молекулы с позиции молекулярного эндотипа. Проспективное наблюдательное исследование в нескольких центрах в Нидерландах и Великобритании пациентов с сепсисом включало полногеномный профиль экспрессии с последующей кластеризацией и машинным обучением. Первичной задачей служило выявление генетического эндотипа пациента, вторичной — сопоставление эндотипа и клинических исходов и особенностей пациентов. Были выделены 4 эндотипа (исследователи назвали их MARS 1–4, гены сигналинг-цитокинов, паттерн-распознающих рецепторов, клеточной пролиферации, клеточной мобильности, сигнальных путей лимфоцитов, клеточной смерти, метаболических путей, катаболизма белков и трансляционной модификации), каждый из которых ассоциировался с определенными особенностями течения клиники сепсиса и исходом, что позволило авторам предложить вариант «генетической» подписи, состоящей из профиля экспрессии 140 генов [70].

Заключение

СВР, ее дисрегуляция и формирование сложного ансамбля взаимоотношений аларминов, активности паттерн-распознающих рецепторов, включения в механизм системного эндотелиального повреждения, повреждения гликокаликса, митохондриального дистресс-синдрома, индуцированной иммуносупрессии,

комплекса сопряжения метаболизма и воспаления и финального аккорда — активного процесса разрешения воспаления — делают практически сложной курацию пациентов с ПОН, объясняя как отсутствие понимания диагностических биохимических критериев органной недостаточности, так и провалы множества модулирующих стратегий, направленных на удаление/ингибирование медиаторов СВР. Персонализация диагностических поисков и формирование эндотипа критического пациента как портрета со специфическими иммунологическими, генетическими и клиническими чертами — вероятный путь улучшения клинических исходов у пациентов с ПОН.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущей научной школы РФ НШ-2696.2018.7 за счет средств федерального бюджета «Прогнозирование и превентивная интенсивная терапия персистирующей полиорганной недостаточности».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Е.В. Григорьев, Д.Л. Шукевич, Г.П. Плотников — концепция статьи, анализ литературных источников; А.Н. Кудрявцев, А.С. Радивилко — сбор источников литературы.

ORCID авторов

Григорьев Е.В. — 0000-0001-8370-3083
 Шукевич Д.Л. — 0000-0001-5708-2463
 Плотников Г.П. — 0000-0002-4291-3380
 Кудрявцев А.Н. — 0000-0002-6149-189X
 Радивилко А.С. — 0000-0001-8743-4466

Литература/References

- [1] Ciesla D.J., Moore E.E., Johnson J.L., et al. A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? *Arch. Surg.* 2005; 140(5): 432–438. DOI: 10.1001/archsurg.140.5.432
- [2] Davidson G.H., Hamlat C.A., Rivara F.P., et al. Long-term survival of adult trauma patients. *JAMA.* 2011; 305(10): 1001–1007. DOI: 10.1001/jama.2011.259
- [3] Eiseman B., Beart R., Norton L. Multiple organ failure. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1977; 144(3): 323–326.
- [4] Deitch E.A., Vincent J.L., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: multidisciplinary approach. Philadelphia: WB Sanders company, 2002.
- [5] Minei J.P., Cuschieri J., Sperry J., et al. The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2012; 40(4): 1129–1135. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182376e9f
- [6] Lelubre C., Vincent J.L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature Review. Nephrology.* 2018; 14: 417–427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7
- [7] Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 18(3): 82–86. DOI: 10.21688/1681-3472-2014-3-82-86
 [Grigoryev Ye.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Golovkin A.S. Persistent multiorgan failure. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya. Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2014; 18(3): 82–86. (In Russ)]
- [8] Schaefer L. Complexity of danger: The diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 35237–35245. DOI: 10.1074/jbc.R114.619304
- [9] Ma K.C., Schenck E.J., Pabon M.A., Choi A.M.K. The role of danger signals in the pathogenesis and perpetuation of critical illness.

- Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 197(3): 300–309. DOI: 10.1164/rccm.201612–2460PP
- [10] Zhang Q., Raoof M., Chen Y., et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464: 104–107. DOI: 10.1038/nature08780
- [11] Harris H.E., Raucchi A. Alarmin(g) news about danger: Workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep*. 2006; 7: 774–778. DOI: 10.1038/sj.embor.7400759
- [12] Guo H., Callaway J.B., Ting J.P. Infammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat. Med*. 2015; 21: 677–687. DOI: 10.1038/nm.3893
- [13] Cobb J.P., Buchman T.G., Karl I.E., Hotchkiss R.S. Molecular biology of multiple organ dysfunction syndrome: Injury, adaptation, and apoptosis. *Surg. Infect (Larchmt)*. 2000; 1: 207–213; discussion 214. DOI: 10.1089/109629600750018132
- [14] Conrad M., Angeli J.P., Vandenabeele P., Stockwell B.R. Regulated necrosis: Disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2016; 15: 348–366. DOI: 10.1038/nrd.2015.6
- [15] Kaczmarek A., Vandenabeele P., Krysko D.V. Necroptosis: The release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013; 38: 209–223. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.003
- [16] Krysko D.V., Agostinis P., Krysko O., et al. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol*. 2011; 32: 157–164. DOI: 10.1016/j.it.2011.01.005
- [17] Zhang Q., Raoof M., Chen Y., et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464: 104–107. DOI: 10.1038/nature08780
- [18] Deutchman C.S., Tracey K.J. Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40: 463–475. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.001
- [19] Bosmann M., Ward P.A. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol*. 2013; 34: 129–136. DOI: 10.1016/j.it.2012.09.004
- [20] Matsuda N. Alert cell strategy in SIRS-induced vasculitis: sepsis and endothelial cells *Journal of Intensive Care*. 2016; 4: 21. DOI: 10.1186/s40560-016-0147-2
- [21] Johansson P.I., Henriksen H.H., Stensballe J., et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann. Surg*. 2017; 265(3): 597–603. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001751
- [22] Hirase T, Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2012; 302(3): 499–505. DOI: 10.1152/ajpheart.00325.2011
- [23] Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003; 101(10): 3765–3777. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1887
- [24] Sztowski B., Antoniak S., Rauch U. Alternatively spliced tissue factor: a previously unknown piece in the puzzle of hemostasis. *Trends Cardiovasc. Med*. 2006; 16(5): 177–182. DOI: 10.1016/j.tcm.2006.03.005
- [25] Monroe D.M., Key N.S. The tissue factor-factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J. Thromb. Haemost*. 2007; 5(6): 1097–1105. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02435.x
- [26] Danese S., Vetrano S., Zhang L., et al. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood*. 2010; 115(6): 1121–1130. DOI: 10.1182/blood-2009-09-201616
- [27] Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to, make NETs. *Nature Rev*. 2007; 5: 577–582. DOI: 10.1038/nrmicro1710
- [28] Camiccia G., Pozner R., de Larrañaga G. Neutrophil extracellular traps in Sepsis. *Shock*. 2014; 42(4): 286–294. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000221
- [29] Wang X., Qin W., Sun B. New strategy for sepsis: Targeting a key role of platelet-neutrophil interaction. *Burns Trauma*. 2014; 2(3): 114–120. DOI: 10.4103/2321–3868.135487
- [30] Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J. Pathol*. 2012; 226: 562–574. DOI: 10.1002/path.3964
- [31] Pries A.R., Secomb T.W., Gaetgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000; 440: 653–666. DOI: 10.1007/s004240000307
- [32] Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007; 454: 345–359. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8
- [33] Lekakis J., Abraham P., Balbarini A., et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2011; 18: 775–789. DOI: 10.1177/1741826711398179
- [34] Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br. J. Anaesth*. 2012; 108: 384–394. DOI: 10.1093/bja/aer515
- [35] Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit. Care*. 2015; 19(1): 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z
- [36] Uchimoto R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care*. 2019; 23(1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
- [37] Stepan J., Hofer S., Funke B., et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J. Surg. Res*. 2011; 165: 136–141. DOI: 10.1016/j.jss.2009.04.034
- [38] Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002; 420: 853–859. DOI: 10.1038/nature01321
- [39] Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J. Clin. Invest*. 2007; 117: 289–296. DOI: 10.1172/JCI30555
- [40] Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П. и др. Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016; 1(3): 88–96.
[Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P., et al. Neuroinflammation in critical care: neuroprotective role of hypothermia. *Fundamental and clinical medicine*. 2016; 1(3): 88–96. (In Russ)]
- [41] Qin S., Wang H., Yuan R., et al. Role of HMGB1 in apoptosis mediated sepsis lethality. *J. Exp. Med*. 2006; 203: 1637–1642. DOI: 10.1084/jem.20052203
- [42] Lu H., Wen D., Wang X., et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit. Care*. 2019; 23(1): 26. DOI: 10.1186/s13054-019-2313-0

- [43] Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain Behav. Immun.* 2010; 24: 1223–1228. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.07.247
- [44] Karbowski M., Youle R.J. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis. *Cell Death. Differ.* 2003, 10: 870–880. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401260
- [45] Kuznetsov A.V., Kehrer I., Kozlov A.V., et al. Mitochondrial ROS production under cellular stress: comparison of different detection methods. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011, 400: 2383–2390. DOI: 10.1007/s00216-011-4764-2
- [46] Li C., Jackson R.M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002; 282: 227–241. DOI: 10.1152/ajpcell.00112.2001
- [47] Pellegrini M., Baldari C.T. Apoptosis and oxidative stress-related diseases: the p66Shc connection. *Curr. Mol. Med.* 2009; 9: 392–398. DOI: 10.2174/156652409787847254
- [48] Butow R.A., Avadhani N.G. Mitochondrial signalling: the retrograde response. *Mol. Cell.* 2004, 14: 1–15. DOI: 10.1016/S1097-2765(04)00179-0
- [49] Wendel M., Heller A.R. Mitochondrial function and dysfunction in sepsis. *Wien. Med. Wochenschr.* 2010; 160: 118–123. DOI: 10.1007/s10354-010-0766-5
- [50] Basanez G., Zhang J., Chau B.N., et al. Pro-apoptotic cleavage products of Bcl-xL form cytochrome c-conducting pores in pure lipid membranes. *J. Biol. Chem.* 2001, 276: 31083–31091. DOI: 10.1074/jbc.M103879200
- [51] Orrenius S., Gogvadze A., Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007, 47: 143–183. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105122
- [52] Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J. Pathology.* 2010; 221: 3–12. DOI: 10.1002/path.2697
- [53] Lee I., Huttemann M. Energy crisis: the role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842(9): 1579–1586. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.05.031
- [54] Merz T.M., Pereira A.J., Schürch R., et al. Mitochondrial function of immune cells in septic shock: A prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0178946. DOI: 10.1371/journal.pone.0178946
- [55] Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome following cardiac surgery. *Complex issues of cardiovascular diseases.* 2018; 7(4): 84–91. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91
- [56] Boomer J.S., Green J.M., Hotchkiss R.S. The changing immune system in sepsis: Is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence.* 2014; 5(1), 45–56. DOI: 10.4161/viru.26516
- [57] Rock K.L., Latz E., Ontiveros F., Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev. Immunol.* 2010; 28: 321–342. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101311
- [58] Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C., et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 — mechanisms of pathogenesis. *Journal of cardiothoracic and vascular anaesthesia.* 2009; 23(2): 223–231. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.08.007
- [59] Callahan L.A., Supinski G.S. Sepsis-induced myopathy. *Crit. Care Med.* 2009; 37(10 Suppl.): 354–367. DOI: 10.1007/s13539-010-0010-6
- [60] Hermans G., Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit. Care.* 2015; 19(1): 274. DOI: 10.1186/s13054-015-0993-7
- [61] Klaude M., Mori M., Tjader I., et al. Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis. *Clin. Sci (Lond.)* 2012; 122(3): 133–142. DOI: 10.1042/CS20110233
- [62] Preiser J.-C. High protein intake during the early phase of critical illness: yes or no? *Crit. Care.* 2018; 22: 261. DOI: 10.1186/s13054-018-2196-5
- [63] Cuenca A.G., Cuenca A.L., Winfield R.D., et al. Novel role for tumor-induced expansion of myeloid-derived cells in cancer cachexia. *J. Immunol.* 2014; 192(12): 6111–6119. DOI: 10.4049/jimmunol.1302895
- [64] Mittal R., Coopersmith C.M. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol. Med.* 2014; 20: 214–223. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.08.004
- [65] Moore F.A., Moore E.E., Poggetti R. Gut bacterial translocation via the portal vein: A clinical perspective with major torso trauma. *J. Trauma.* 1991; 31: 629–636.
- [66] Assimakopoulos S.F., Triantos C., Thomopoulos K., et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection.* 2018; 46(6): 751–760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5
- [67] Zahs A., Bird M.D., Ramirez L., et al. Inhibition of long myosin light chain kinase activation alleviates intestinal damage after binge ethanol exposure and burn injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303: G705–G712. DOI: 10.1152/ajpgi.00157.2012
- [68] Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010; 140 (6): 871–882. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029
- [69] Carcillo J.A., Halstead E.S., Hall M.W., et al. Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2017, 18(6): 513–523. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001122
- [70] Scicluna B.P., Vught L.A., Zwinderman A.H., et al., on behalf of the MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2017. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1

Поступила 22.02.2019