

40. Saxena M. K., Hodgson C. L. Intensive care unit acquired weakness // *Anaesth. Intens. Care Med.* – Vol. 13, № 4. – P. 145–147.
41. Schweickert W. D., Hall J. ICU-Acquired weakness // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 5. – P. 1541–1548.
42. Schweickert W. D., Pohlman M. C., Pohlman A. S. et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1874–1882.
43. Steinberg K. P., Hudson L. D., Goodman R. B. et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1671–1684.
44. Stevens R. D., Marshall S. A., Cornblath D. R. et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 10. – P. 299–308.
45. van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1359–1367.
46. van den Berghe G., Wouters P. J., Bouillon R. et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 359–366.
47. Zanotti E., Felicetti G., Maini M. et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 292–295.
48. Z'Graggen W. J., Lin C. S., Howard R. S. et al. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy // *Brain.* – 2006. – Vol. 129. – P. 2461–2470.

СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Е. Н. Серебрякова, Д. К. Волосников, Г. А. Глазырина

MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME: STATE-OF-THE-ART

E. N. Serebryakova, D. K. Volosnikov, G. A. Glazyrina

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является основной причиной смерти пациентов в отделениях реанимации. Патогенез СПОН остаётся до конца не изученным. В настоящее время продолжаются поиск и изучение эффективности различных диагностических и терапевтических технологий, позволяющих индивидуализировать терапию СПОН и улучшить прогноз.

Ключевые слова: синдром полиорганной недостаточности, эпидемиология, этиология, патогенез, оценка тяжести синдрома полиорганной недостаточности, лечение.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is a major cause of death in intensive care unit patients. The pathogenesis of MODS remains inadequately studied. A search for and trials of the efficiency of different and therapeutic technologies that can individualize therapy for MODS and improve its prognosis are now being continued.

Key words: multiple organ dysfunction syndrome, treatment.

Определение понятия и терминология

Концепция синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) начала своё развитие в 70-е годы XX в. Появление новых технологий в интенсивной терапии позволило продлевать жизнь больным с тяжёлыми, ранее фатальными заболеваниями. СПОН стал основной причиной смерти пациентов в отделениях реанимации. Впервые СПОН был описан N. L. Tilney et al. в 1973 г. у пациентов с разрывом аневризмы аорты. В дальнейшем изучение

СПОН было продолжено, А. Е. Ваце (1975) описал синдром, характеризующийся прогрессирующей недостаточностью органов, В. Eiseman et al. (1977) и D. E. Fry et al. (1980) ввели понятие «полиорганная недостаточность», авторами было показано, что полиорганная недостаточность как клинический синдром определяется не этиологией, а общими механизмами, ведущими к смерти. В 1992 г. R. C. Bone et al. был введён термин «синдром полиорганной недостаточности» и дано определение

данного синдрома: «СПОН – прогрессивное нарушение функции двух и более систем органов и неспособность организма поддерживать гомеостаз без дополнительного вмешательства» [34]. Однако данное определение не содержало уточнений о степени дисфункции органов и привело к появлению множества новых определений СПОН, что усложнило возможность сравнивать результаты клинических испытаний. На страницах отечественной печати впервые этот термин был употреблён В. А. Гологорским и др. в 1985 г. [4].

В настоящее время признано, что СПОН как клинический синдром – скорее непрерывно продолжающийся процесс физиологических расстройств, чем феномен типа «всё или ничего», поэтому разделения понятий «синдром полиорганной дисфункции» и «синдром полиорганной недостаточности» рекомендовано избегать и использовать один термин – Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) – синдром множественной органной дисфункции. Поскольку на территории постсоветского пространства термины «синдром полиорганной недостаточности», «полиорганная недостаточность» являются более привычными, и далее по тексту будем к ним обращаться, тем более что в словаре медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings, MeSH) национальной медицинской библиотеки США (United States National Library of Medicine, NLM) термины «полиорганная недостаточность» (Multiple Organ Failure, MOF) и «синдром множественной органной дисфункции» (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) используют как синонимы.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в рубрике R65 «Синдром системного воспалительного ответа» (ССВО) выделены такие состояния, как «синдром системного воспалительного ответа инфекционного генеза с органной недостаточностью» (R65.1) и «синдром системного воспалительного ответа неинфекционного генеза с органной недостаточностью» (R65.3), имеющие, по сути, прямое отношение к термину «синдром полиорганной недостаточности», который был предложен уже после введения в действие МКБ-10.

Так как чёткую грань между сохранённой функцией органа и его недостаточностью на основании физиологических параметров определить невозможно, дихотомический принцип определения органной недостаточности по наличию или отсутствию функции органа предложено заменить количественной оценкой тяжести СПОН [12, 33].

Эпидемиология и этиология

Несмотря на то что в последние годы смертность от СПОН в развитых странах снизилась как в результате совершенствования методов лечения [12], так и изменений подходов к диагностике – включения в СПОН органных дисфункций

[18], СПОН остаётся основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии. Смертность от СПОН колеблется, по разным данным, от 30 до 80%. Смертность от СПОН в развивающихся странах выше, чем в развитых [17]. Тяжёлые инфекции, крупные оперативные вмешательства, тяжёлые ожоги и травмы, тяжёлый панкреатит, шок любой этиологии, сердечно-лёгочная реанимация являются основными этиологическими факторами СПОН у взрослых. Вероятность развития и смертность от СПОН у взрослых увеличиваются с возрастом [33].

В 90-е годы XX в. появились первые описания СПОН у детей и новорождённых. По мере накопления данных было выявлено, что вероятность развития СПОН выше у детей раннего возраста и СПОН чаще развивается у мальчиков. Среди новорождённых СПОН встречается чаще, чем среди детей других возрастных групп, смертность от СПОН у новорождённых выше. Недоношенные дети в большей степени предрасположены к СПОН, чем доношенные. Распространёнными причинами СПОН среди новорождённых являются респираторный дистресс-синдром, асфиксия, сепсис. СПОН у новорождённых может быть проявлением врождённых дефектов метаболизма, часто развивается у новорождённых с врождёнными пороками развития [1, 13, 29, 46]. Госпитализация пациентов со СПОН связана со значительными экономическими затратами [33].

Патогенез

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза СПОН на клеточном и молекулярном уровнях. Несмотря на большое количество проведённых исследований, патогенез СПОН до настоящего времени до конца не изучен [51]. Основной патогенетический фактор СПОН – ответ организма на массивное повреждение тканей, который в большей степени определяет исход, чем влияние самого повреждения на организм [31]. СПОН развивается в результате чрезмерной неконтролируемой системной воспалительной реакции, активизирующейся массивным повреждением тканей, при котором воспалительный ответ невозможно локализовать, при этом в результате системной воспалительной реакции повреждение тканей усугубляется (так называемая гипотеза «одного удара»). Гипотеза «одного удара» объясняет развитие ранней СПОН в первые 72 ч после массивного повреждения тканей [45]. Всё больше подтверждений получает гипотеза «двух ударов», объясняющая развитие поздней СПОН в отсроченное время после начального повреждения, которое не было массивным, но изменило способность адекватного контроля за иммунным ответом и в результате последующих повреждений, будь то эпизоды гипоксемии, ишемии, повторные оперативные вмеша-

тельства, при воздействии которых происходит запуск чрезмерного ССВО. Основные участники запуска ССВО – нейтрофилы, макрофаги, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, -2, -6, -8 [14]. Десятилетия изучения патогенеза СПОН показали, что данный синдром развивается в результате цикла реакций воспаление – повреждение – воспаление. Воспаление является управляемым, пока не достигнет переломного момента – положительной обратной связи, после чего оно становится неуправляемым [10]. При развитии СПОН чрезмерный системный воспалительный ответ способствует компенсаторной активации противовоспалительного ответа (секреции и синтезу интерлейкина-4, -10, трансформирующего фактора роста и др.), преобладание которого приводит к иммунодепрессии и распространению вторичной инфекции. Новая парадигма патогенеза СПОН заключается в нарушении баланса системного воспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов [22]. Большая предрасположенность к развитию СПОН у детей по сравнению со взрослыми объясняется несбалансированностью у детей механизмов, регулирующих воспалительный ответ, уязвимостью системы гемостаза и метаболических реакций, незрелостью иммунной и эндокринной систем, предрасполагающих к присоединению инфекции, которая вносит в дальнейшем свой вклад в прогрессирование СПОН [39]. Одним из факторов, увеличивающих вероятность развития СПОН у новорождённых, является ограниченная возможность сердечно-сосудистой системы компенсировать нарушения перфузии – относительно низкие показатели сердечного выброса и пульсового давления по сравнению с детьми из других возрастных групп [37], а также большая подверженность оксидативному стрессу новорождённых, а особенно детей, родившихся недоношенными [36].

Причины, которые определяют последовательность и количество вовлеченных в СПОН органов, окончательно не определены. С увеличением количества вовлеченных органов смертность от СПОН значительно возрастает [33]. Система дыхания одной из первых вовлекается в СПОН. Как известно, СПОН является основной причиной смерти больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [48]. Современные исследователи рассматривают патофизиологию ОРДС с двух разных, но комплементарных точек зрения: в одной ОРДС рассматривают как причину СПОН, в другой – как следствие СПОН. ОРДС может быть первым проявлением СПОН, когда повреждение лёгких имеет место в результате активации ССВО. В то же время повреждение лёгких приводит к запуску ССВО [16]. Основной метод лечения СПОН – искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ). При проведении ИВЛ

возможно повреждение лёгких давлением, запуск синтеза медиаторов воспаления и их попадание в системный кровоток. Даже при отсутствии выраженного повреждения лёгких проведение ИВЛ при наличии эндотоксинемии способствует активации ССВО и развитию экстрапульмонарного повреждения органов [38].

Желудочно-кишечный тракт считается важным фактором патогенеза СПОН. Желудочно-кишечный тракт имеет значительную протяжённость микроциркуляторного русла, нарушение перфузии кишечника становится причиной активации эндотелия, адгезии к эндотелию нейтрофилов, их миграции в ткани, секреции цитокинов и запуску ССВО. Повышенная проницаемость кишечника при СПОН способствует транслокации бактерий и токсинов через кишечную стенку и сохранению и поддержанию ССВО. Бактерии из желудочно-кишечного тракта даже без системного распространения, оставаясь в мезентериальных лимфоузлах, способны запускать ССВО и способствовать поражению отдалённых органов [8, 36]. В частности, при изучении СПОН у новорождённых показано, что повышение проницаемости кишечника и активация ССВО первичны к повреждению миокарда и острой почечной недостаточности [19]. Повреждение желудочно-кишечного тракта может быть усилено в результате реперфузии – важного звена патогенеза СПОН. Реперфузия способствует усиленной продукции активных форм кислорода и приводит к истощению антиоксидантной защиты организма и повреждению собственных тканей, что, в свою очередь, способствует активации ССВО [9]. Ключевую роль в запуске ССВО в результате ишемии-реперфузии, вероятно, играют толл-подобные рецепторы 4-го типа (TLR-4), расположенные на макрофагах и эпителии кишечника [32].

Интенсивность оксидативного стресса коррелирует с тяжестью СПОН, и оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза СПОН [7]. Высвобождение макрофагами избыточного количества провоспалительных цитокинов связывают с процессами репрограммирования макрофагов под воздействием оксидативного стресса [21].

Нарушение микроциркуляции вносит значительный вклад в развитие СПОН. Активация ССВО сопровождается активацией эндотелия, тромбоцитов и развитием диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови [5, 25]. Нарушение деформабильности эритроцитов – важный фактор, способствующий нарушению микроциркуляции [22]. Ишемия-реперфузия в результате активации оксидативного стресса способствует гибели эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла и в местах экстравазации эритроцитов в ткани в результате повышения проницаемости сосудов. Разрушенные эритроциты

являются источником свободного гемоглобина и гема, который является мощным окислителем и инициирует образование активных форм кислорода, интенсифицируя оксидативный стресс и, таким образом, повреждение тканей [6, 41]. Массивные трансфузии эритроцитов пациентам в критических состояниях ассоциируются с повышением риска развития и смерти от СПОН, что связано с ухудшением качества эритроцитов в результате их хранения. Риск развития и прогрессирования СПОН значительно увеличивается при переливании эритроцитов со сроком хранения более 2–3 недель. Риск и выгода от трансфузии эритроцитов должны быть оценены у каждого конкретного пациента, и подход к трансфузии должен быть индивидуализирован [30].

В 90-е годы XX в. исследователи СПОН много внимания уделяли изучению нарушения взаимосвязи между доставкой и потреблением кислорода при СПОН. Нарушение метаболизма кислорода при СПОН было показано и в дальнейших исследованиях [44]. Несмотря на попытки увеличения доставки кислорода до субмаксимальных значений, признаки тканевой гипоксии при СПОН сохранялись [49]. Непосредственное измерение насыщения кислородом тканей не обнаружило связи с глобальными показателями гемодинамики, однако содержание кислорода в тканях ассоциировалось с тяжестью клинических проявлений СПОН [28]. Это не позволяет игнорировать факт нарушения доставки кислорода на микроциркуляторном уровне, что может быть связано со структурными и функциональными изменениями эритроцитов и способствовать развитию СПОН [42].

Митохондриальная дисфункция является важным звеном патогенеза СПОН. Изменения в метаболизме клетки в раннюю фазу критического состояния могут быть целесообразными и адаптивными в ответ на клеточный стресс. Снижение метаболизма клетки повышает её шансы на выживание в условиях повреждающего воздействия и проявляется на уровне организма в виде органных дисфункций. Об адаптивном снижении внутриклеточного метаболизма при СПОН свидетельствуют те факты, что, несмотря на клинические и биохимические данные о недостаточности функции органов, признаки массивной гибели клеток отсутствуют, а функции органов в случае выживания восстанавливаются [33]. В зависимости от тяжести повреждения и механизмов, регулирующих ответ организма на повреждение, транзитное адаптивное состояние внутриклеточного гипометаболизма трансформируется в процесс репарации и восстановления функции клеток либо имеет место запуск процесса клеточной гибели путем некроза или апоптоза, и СПОН становится необратимым [24]. Блокированием транскрипционных программ

в клетках при развитии СПОН объясняется неспособностью клеток компенсировать процессы протеолиза [15]. Увеличение потребления кислорода в фазу восстановления функций органов при СПОН может свидетельствовать о биогенезе митохондрий, которые обеспечивают энергией репаративные процессы и выживание пациента [33]. Индукция апоптоза является важным фактором, который обеспечивает прогрессирование СПОН. Исследования последних лет показали, что тромбоциты могут индуцировать апоптоз в органах контактным путём [43]. Роль генетических факторов в развитии, тяжести и исхода СПОН показана как у детей, так и у взрослых. Генетические особенности индивидуума определяют тяжесть и исход СПОН, разнообразие клинических проявлений и ответ на терапию [2, 27, 33].

Оценка тяжести СПОН и прогноза

Для выявления, оценки тяжести и прогноза СПОН существует ряд шкал. Переменные, используемые в шкалах, не всегда точно описывают дисфункцию отдельного органа, с помощью существующих в настоящее время шкал оценки тяжести СПОН точно рассчитать вероятность исхода у конкретного пациента невозможно, несмотря на высокую чувствительность и специфичность тех же шкал в отношении больших групп пациентов [47]. Шкалы часто переоценивают вероятность смерти у конкретного пациента, и реальная смертность от СПОН ниже, чем предсказанная на основании шкал [33]. Тем не менее количественная оценка тяжести СПОН с использованием шкал необходима для эпидемиологических исследований, лучшего понимания патофизиологии СПОН, изучения эффективности ответа на терапию, проведения клинических испытаний [12]. Наиболее часто используемыми шкалами у взрослых пациентов являются: APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) и её модификации – MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), SAPS (Simplified Acute Physiology Score) и её модификация, LODS (Logistic Organ Dysfunction system). В результате многочисленных исследований эффективности оценки тяжести СПОН с использованием шкал было показано, что серийная оценка состояния пациента с СПОН в динамике увеличивает информативность шкальной оценки, ухудшение показателей по шкалам в динамике имеет большее влияние на прогноз, чем однократная оценка. Использование производных от шкал оценки тяжести СПОН также может увеличить чувствительность шкалы в отношении неблагоприятного исхода. Для оценки и расчета предложены такие производные, как максимальная оценка и средняя оценка за период наблюдения или наиболее значимый период, расчёт дельты – максимальная оценка по шкале минус оценка в первый день поступления

[3, 11, 33]. Шкала PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) – одна из нескольких наиболее часто используемых шкал для оценки тяжести СПОН у детей [26]. У новорождённых для оценки тяжести состояния используют шкалы CRIB (Clinical Risk Index for Babies), SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) и её модификации, NEOMOD (The Neonatal Multiple Organ Dysfunction) [23]. Многими исследователями предпринимаются попытки использовать различные физиологические и биохимические параметры в качестве биомаркёров, которые, наряду с оценкой по шкале тяжести СПОН, могли бы уточнить прогноз и выбрать оптимальные в каждом конкретном случае методы лечения. В качестве биомаркёров изучаются уровни цитокинов, прокальцитонина, фенотип иммунных клеток, вариабельность сердечного ритма, уровень лактата, кислородный статус, количество нормобластов в периферической крови, нуклеотидные последовательности [12, 33].

Принципы лечения

Для решения проблем лечения больных со СПОН было проведено множество клинических испытаний, однако исследования имели ограниченный успех или негативные результаты. Такие терапевтические стратегии, как связывание реактивных форм кислорода, выведение эндотоксина, блокирование активности и продукции цитокинов, получивших доказательства клинической эффективности в моделях критических состояний на животных, не позволили в значительной степени снизить смертность от СПОН. Сложное взаимодействие нескольких параллельно идущих процессов, участвующих в инициации и развитии СПОН в организме человека, не позволяют терапевтическим стратегиям действовать эффективно в каждом конкретном случае [20]. Лечение СПОН до настоящего времени как у взрослых, так и у детей заключается в поддержке функции нарушенных органов и профилактике ятрогенных осложнений до наступления выздоровления. Основное внимание уделяется оптимальной оксигенации тканей, поддержанию гемодинамики, питанию, мониторингу инфекции. В последние десятилетия методы замещения функций нарушенных органов стали более сложными, в более ранние сроки назначают заместительную почечную терапию, парентеральное и энтеральное питание. В последних исследованиях показано, что препараты эритропоэтина не только повышают количество гемоглобина и снижают потребность в трансфузиях у пациентов со СПОН, но и оказывают протективное действие на органы и ткани в случае ишемии-реперфузии, воспаления, обладая способностью блокировать апоптоз [40].

Краеугольный камень терапии СПОН в настоящее время – избегать неэффективных и небезопасных методов лечения СПОН [33].

Перспективные направления в изучении синдрома полиорганной недостаточности

Важно разработать эффективные методы оценки и мониторинга метаболических изменений индивидуальных особенностей пациента при критических состояниях, так чтобы терапия СПОН была индивидуализирована [12]. В целом, в настоящее время продолжают поиск и изучение эффективности при СПОН антиоксидантов, витаминов, средств, ингибирующих апоптоз, модулирующих иммунный ответ. В частности, в ряде исследований показана эффективность глутамина, который может быть использован в качестве профилактики и лечения СПОН. Глутамин повышает устойчивость клеток к повреждению, уменьшает воспаление, восстанавливает метаболические функции клеток [23, 50]. Учитывая важный вклад митохондриальной дисфункции в патогенез СПОН, активно изучается эффективность препаратов, предотвращающих повреждение митохондрий, защищающих митохондрии от оксидативного стресса, стимулирующих биогенез митохондрий [33]. Терапевтической целью при СПОН в будущем может быть возможность манипулирования внутриклеточными программами транскрипции, повреждение которых имеет место при СПОН [15].

Заключение

Таким образом, проблема СПОН не утратила своей актуальности в настоящее время. Проблема поиска эффективных методов лечения СПОН диктует необходимость изучения патофизиологии СПОН. Последние десятилетия поиска методов терапии СПОН были связаны с созданием высокотехнологичного оборудования, позволяющего максимально эффективно замещать функции нарушенных органов пациента, следующие десятилетия будут направлены на поиск возможностей, позволяющих уменьшить потребность в высокотехнологичном оборудовании при лечении СПОН.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Южно-Уральский государственный медицинский университет

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Серебрякова Елена Николаевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии.

E-mail: doctor-hit@yandex.ru

Волосников Дмитрий Кириллович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии.

E-mail: dk_vol@mail.ru

Глазырина Галина Алексеевна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной

педиатрии, клинической иммунологии
и аллергологии.
E-mail: glazyrina_ga@mail.ru

Литература

1. Александрович Ю. С., Нурмагамбетова Б. К., Пшенисов К. В. и др. Синдром полиорганной недостаточности у новорождённых // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2008. – № 1. – С. 11–14.
2. Воробьева Н. А., Капустин С. И. Роль генетических полиморфизмов системы гемостаза в формировании полиорганной недостаточности при остром ДВС-синдроме // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2007. – № 2. – С. 55–57.
3. Гельфанд Е. Б., Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2000. – № 3. – С. 29–33.
4. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Багдадыев В. Е. и др. Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком // *Анестезиол. и реаниматол.* – 1985. – № 4. – С. 3–6.
5. Золотокрылина Е. С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжёлой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде // *Анестезиол. и реаниматол.* – 1996. – № 1. – С. 9–13.
6. Орлов Ю. П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органических дисфункций при критических состояниях // *Общ. реаниматол.* – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 88–93.
7. Рябов Г. А., Азизов Ю. М., Дорохов С. И. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2000. – № 2. – С. 72–75.
8. Цветков Д. С. Влияние глутамин на функциональное состояние кишечника у больных в критическом состоянии // *Общ. реаниматол.* – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 74–80.
9. Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Теплов В. М. и др. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме // *Вест. хир. им. И. И. Грекова.* – 2011. – Т. 170, № 6. – С. 93–97.
10. An G., Nieman G., Vodovotz Y. Toward computational identification of multiscale «tipping points» in acute inflammation and multiple organ failure // *Ann. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol. 40, № 11. – P. 2414–2424.
11. Badreldin A., Elsobky S., Lehmann T. et al. Daily-Mean-SOFA, a new derivative to increase accuracy of mortality prediction in cardiac surgical intensive care units // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 60, № 1. – P. 43–50.
12. Barie P. S., Hydo L. J., Pieracci F. M. et al. Multiple organ dysfunction syndrome in critical surgical illness // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 369–377.
13. Bestati N., Leteurtre S., Duhamel A. et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. R202.
14. Butt I., Shrestha B. M. Two-hit hypothesis and multiple organ dysfunction syndrome // *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.* – 2008. – Vol. 47, № 170. – P. 82–85.
15. Cobb J. P. MORE for multiple organ dysfunction syndrome: Multiple organ reanimation, regeneration, and reprogramming // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 11. – P. 2242–2246.
16. Del Sorbo L., Slutsky A. S. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 1–6.
17. Dunser M. W., Bataar O., Tsenddorj G. et al. Differences in critical care practice between an industrialized and a developing country // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2008. – Vol. 120, № 19–20. – P. 600–607.
18. Durham R. M., Moran J. J., Mazuski J. E. et al. Multiple organ failure in trauma patients // *J. Trauma.* – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 608–664.
19. Faa G., Fanni D., Gerosa C. et al. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25. – P. 68–71.
20. Fry D. E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, № 1. – P. 1–8.
21. Guschieri J., Maier R. V. Oxidative stress, lipid rafts, and macrophage reprogramming // *Antioxid Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1485–1497.
22. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 153–159.
23. Janota J., Simak J., Stranak Z. et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU // *Ir. J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 177, № 1. – P. 11–17.
24. Kaye A. D., Hoover J. M., Baluch A. R. A contemporary review of multiple organ failure // *Middle East J. Anesthesiol.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 273–292.
25. Kirkpatrick C. J., Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 35–42.
26. Leteurtre S., Duhamel A., Grandbastien B. et al. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children // *CMAJ.* – 2010. – Vol. 182, № 11. – P. 1181–1187.
27. Liangos O., Jaber B. L. Multiple organ dysfunction syndrome in children with sepsis: role of genetic factors // *Semin Nephrol.* – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 499–509.
28. Lima A., van Bommel J., Jansen T. C. et al. Low tissue

- oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 5. – P. 13–15.
29. Liu J. Y., Xiong T., Feng H. et al. Risk factors of post-asphyxial multiple organ dysfunction in neonates // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 940–943.
 30. Marik P. E., Corwin H. L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 9. – P. 2667–2674.
 31. Marshall J. C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. S99–S106.
 32. McGhan L. J., Jaroszewski D. E. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation // *Injury.* – 2012. – Vol. 43, № 2. – P. 129–136.
 33. Mongardon N., Dyson A., Singer M. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 431–436.
 34. Murray M. J., Coursin D. B. Multiple organ dysfunction syndrome // *Yale J. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 66, № 5. – P. 501–510.
 35. Nassi N., Ponziani V., Becatti M. et al. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns // *Pediatr Int.* – 2009. – Vol. 51, № 2. – P. 183–187.
 36. Nieuwenhuijzen G. A., Goris R. G. The gut: the «motor» of multiple organ dysfunction syndrome? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 1999. – Vol. 2, № 5. – P. 399–404.
 37. Oiu L. S., Liu J. F., Zhu L. M. et al. Evaluation on the early hemodynamic changes after cardiac surgery for congenital heart diseases in neonates // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 47, № 9. – P. 662–666.
 38. Omahoni D. S., Liles W. C., Altemier W. A. et al. Mechanical ventilation interacts with endotoxemia to induce extrapulmonary organ dysfunction // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. R136.
 39. Prolux F., Jouyal J. S., Mariscalco M. M. et al. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 12–22.
 40. Rodrigues C. E., Sanches T. R., Volpini R. A. et al. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e29893.
 41. Saukkonen K., Lakkisto P., Kaunisto M. A. et al. Heme oxygenase 1 polymorphisms and plasma concentrations in critically ill patients // *Shock.* – 2010. – Vol. 34, № 6. – P. 558–564.
 42. Scharf M., Fink M. P. Red blood cell physiology in critical illness // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 12. – P. 651–657.
 43. Sharron M., Hoptay C. E., Wiles A. A. et al. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. 415–419.
 44. Thian L. H., Gao W., Hu D. et al. Value of monitoring oxygen metabolism in multiple organ dysfunction syndrome after severe trauma // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 21–24.
 45. Tsukamoto T., Chanthaphavong R. S., Pape H. C. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma // *Injury.* – 2010. – Vol. 41, № 1. – P. 21–26.
 46. Typpo K. V., Petersen N. J., Hallman D. M. et al. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 562–570.
 47. Vincent J. L., Wendon J., Groeneveld J. et al. The PIRO concept: O is for organ dysfunction // *Crit. Care.* – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 260–264.
 48. Vincent J. L., Zamboni M. Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome? Implications for management // *Clin. Chest. Med.* – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 725–731.
 49. von Dessauer B., Bongain J., Molina V. et al. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management // *J. Crit. Care.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 103–107.
 50. Weitzel L. R., Wischmeyer P. E. Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now // *Crit. Care Clin.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 515–525.
 51. Yamada Y. Recent understanding of sepsis: mechanisms of organ dysfunction and advances in treatment – preface and comments // *Masui.* – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 276–277.