

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии

**Л.Л. МИРОНОВ, А.Е. КУЛАГИН, В.И. ВОЛКОВ**

# **СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

Минск, БелМАПО  
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии

**Л.Л. МИРОНОВ, А.Е. КУЛАГИН, В.И. ВОЛКОВ**

**СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО  
2023

УДК 616.1/.8-008.64-053.2(075.9)

ББК 54.1пр1,9я78

М 64

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 9 от 03.11.2022

**Авторы:**

*Миронов Л.Л.*, доцент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии  
БелМАПО, к.м.н., доцент

*Кулагин А.Е.*, заведующий кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии  
БелМАПО, к.м.н., доцент

*Волков В.И.*, доцент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии  
БелМАПО, к.м.н.

**Рецензенты:**

*Богомолов А.Н.*, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с  
палатами для беременных, рожениц и гинекологических больных  
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»», к.м.н.,  
доцент

*Кафедра* детской хирургии УО «Белорусский государственный медицинский  
университет»

**Миронов Л.Л.**

М 64

Синдром полиорганной недостаточности у детей : учеб.- метод.  
пособие / Л.Л. Миронов, А.Е. Кулагин, В.И. Волков. – Минск:  
БелМАПО, 2023. – 41 с.

ISBN 978-985-584-797-8

Учебно-методическое пособие содержит современные данные, посвященные  
вопросам патофизиологии, особенностям клинического течения и интенсивной  
терапии синдрома полиорганной недостаточности у детей.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих  
содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям  
«Анестезиология и реаниматология» (дисциплина «Частная реаниматология и  
интенсивная терапия»), «Неонатология» (дисциплина «Анестезия и реанимация  
новорожденных»); повышения квалификации врачей-анестезиологов-  
реаниматологов детских, врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-  
педиатров, врачей-неонатологов, а также клинических ординаторов и аспирантов.

УДК 616.1/.8-008.64-053.2(075.9)

ББК 54.1пр1,9я78

**ISBN 978-985-584-797-8**

© Миронов Л.Л., Кулагин А.Е.,  
Волков В.И., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Разновидности СПОН .....	5
Факторы риска СПОН.....	5
Патофизиология СПОН .....	6
Клинические варианты полиорганной дисфункции .....	13
Интенсивная терапия СПОН .....	25
Нарушение метаболизма и принципы нутритивной поддержки детей с синдромом полиорганной недостаточности.....	28
Заключение.....	37
Литература .....	38

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – это состояние, характеризующееся одновременным поражением или дисфункцией нескольких органов или систем. СПОН представляет собой тяжелый нерегулируемый системный воспалительный процесс, и является финальным проявлением воздействия на организм пациента различных повреждающих факторов, приведших к распространенной эндотелиальной дисфункции и повреждению органов и систем.

Впервые термин "полиорганная недостаточность" (ПОН) вошел в клиническую практику после публикации работы N. Tylney [et al.] "Последовательная системная недостаточность после разрыва аневризмы брюшной аорты: нерешенная проблема послеоперационного лечения". Авторы отметили, что ряд физиологических нарушений, каждое из которых потенциально обратимо, в комбинации делают выживание пациента исключительным, хотя и не невозможным событием.

В 1975 году А.Е. Ваце описывает «множественный прогрессирующий и последовательный отказ систем» как новый клинический синдром.

1977 год – В. Eiseman [et al.] впервые предложен термин «синдром полиорганной недостаточности».

1992 год – согласительная конференция Американской коллегии торакальных хирургов предложила термин «синдром полиорганной дисфункции (СПОД)» как наиболее подходящий, подчеркивающий динамическое развитие болезни, а не финальную стадию органной недостаточности. Термин СПОД позволяет объединить широкий спектр состояний, варьирующих от умеренной дисфункции органа до его необратимой недостаточности, поскольку трудно провести четкую грань между дисфункцией и недостаточностью.

В педиатрии СПОН чаще всего осложняет течение сепсиса, хотя наблюдается и при других состояниях (травма, массивное кровотечение, интоксикация и пр.). Летальность при сепсисе у детей составляет примерно 25% [1], и наиболее высокий ее уровень отмечается в случае развития СПОН [2].

Несмотря на растущее понимание патофизиологических процессов, приводящих к развитию СПОН, и возможность влиять на некоторые из них, это пока еще не позволило разработать оптимальную стратегию профилактики и эффективную терапию данного патологического состояния, позволяющие снизить затраты на лечение и летальность.

В предлагаемом пособии авторы обобщили современные данные по патофизиологии, особенностям клинического течения и интенсивной терапии СПОН у детей.

## **Разновидности СПОН**

Выделяют две разновидности СПОН:

Первичный или ранний СПОН (встречается с частотой 40%), при котором полиорганная дисфункция развивается в первые 7 суток от начала заболевания и чаще всего обусловлена основным заболеванием.

Вторичный или поздний СПОН (составляет 60% от общего числа случаев СПОН) развивается позже 7 суток от начала заболевания и является, как правило, следствием прогрессирующей неконтролируемой реакции организма на повреждение, или результатом возникших осложнений либо ятрогении.

## **Факторы риска СПОН**

Существует ряд факторов, повышающих риск развития СПОН, которые можно разделить на следующие группы:

- ✓ Факторы пациента;
- ✓ Факторы повреждения;
- ✓ Факторы лечения (ятрогенные).

### **Факторы пациента включают:**

- ✓ возраст
- ✓ пол (мужской)
- ✓ индекс массы тела
- ✓ сопутствующая патология
- ✓ генетический фон

### **Факторы повреждения:**

- ✓ тяжесть повреждения
- ✓ длительность и глубина шока
- ✓ органная ишемия/реперфузия
- ✓ контаминация ран
- ✓ сепсис
- ✓ жировая эмболия
- ✓ абдоминальный компартмент-синдром.

### **Факторы лечения:**

- ✓ переливание эритроцитарной массы, особенно с длительным сроком хранения
- ✓ механическая вентиляция легких
- ✓ хирургические вмешательства и длительная иммобилизация
- ✓ объемная перегрузка кристаллоидами.

## Патофизиология СПОН

Основными патофизиологическими механизмами развития СПОН считают иммунную дисрегуляцию, повреждение кишечного барьера и феномен «второго удара». В последние годы появляется все больше данных, указывающих на то, что при СПОН имеет место нарушение равновесия между воспалительной и противовоспалительной активностью.

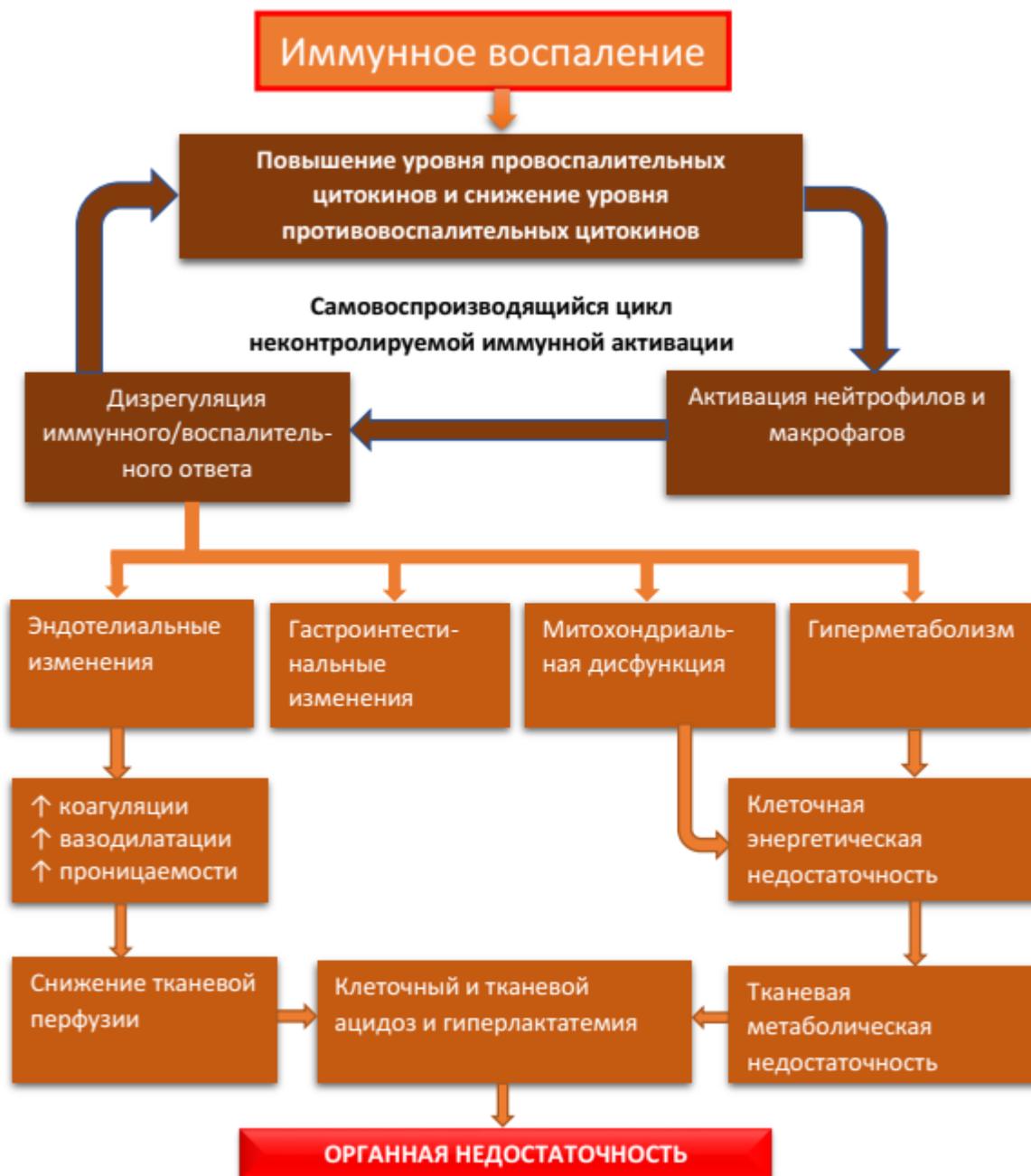
На представленной ниже схеме (рис. 1) приведена сокращенная версия самой последней интегративной патофизиологической модели СПОН [3]. Эта модель предполагает, что СПОН в основном является результатом нерегулируемой непропорциональной активации нейтрофилов и макрофагов. Эти клетки вступают в самовоспроизводящийся цикл с последующим повреждением эндотелия сосудов и перфузируемых органов. Механизм этого самовоспроизводящегося цикла активации нейтрофилов и макрофагов до конца не ясен, хотя весьма вероятно, что дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами возникает вследствие предшествующей активации иммунной системы локальными или слабыми системными триггерами.

Последствиями этой гиперактивации полиморфноядерных нейтрофилов являются микроциркуляторные, митохондриальные, нейроэндокринные, эндотелиальные и эпителиальные нарушения, возможно ассоциированные с изменениями на генетическом, молекулярном, клеточном и медиаторном уровне.

Развитие СПОН и его исходы потенциально связаны с изменениями внутриклеточных путей, регуляцией экспрессии генов и взаимодействием между внеклеточными факторами и внутриклеточными путями.

Например, митоген-активируемые протеинкиназы, которые представляют собой семейство серин/треониновых протеинкиназ с множеством эффектов, на клеточном уровне регулируют процессы роста, пролиферацию, апоптоз и реакцию на стресс. При изучении влияния экспрессии генов в различных тканях на развитие СПОН было установлено, что ингибирование митоген-активируемых протеинкиназ приводит к снижению темпов развития СПОН, уменьшает инфильтрацию легких и кишечника полиморфноядерными нейтрофилами, снижает выработку провоспалительных цитокинов и экспрессию внутриклеточной молекулы адгезии-1 и Р-селектина. В совокупности это приводит к снижению скорости апоптоза и степени повреждения тканей.

Установлено, что у детей полиморфизм генов интерлейкина-6 и toll-подобных рецепторов определяет повышенный риск септических осложнений, включая развитие СПОН.



**Рисунок 1.** Патофизиологическая модель СПОН

*О потенциальной роли митохондрий* в развитии СПОН предполагали еще в 70-е годы XX века, поскольку имелись доказательства митохондриальной дисфункции при сепсисе. Однако, как именно дисфункция митохондрий приводит к развитию критического состояния, пока неясно. Снижение использования кислорода, или цитопатическая гипоксия, может быть одной из причин клеточного повреждения, наблюдаемого при СПОН. Ультраструктурные данные свидетельствуют о том, что сепсис сопровождается повреждением структуры и нарушением функции митохондрий [4]. Эта дисфункция может

быть вторичной по отношению к нарушению окислительного фосфорилирования или повышенной продукции активных форм кислорода.

При сепсисе нарушается функция комплекса I электрон-транспортной цепи митохондрий. Этот комплекс играет центральную роль в процессах клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования. Почти 40 % протонного градиента для синтеза АТФ создаются именно этим комплексом. В эксперименте показано, что увеличить потребление кислорода митохондриями в этом случае можно путем добавления сукцината натрия, что увеличивает поток электронов через комплекс II (сукцинатдегидрогеназа, принадлежащая к цитратному циклу, может рассматриваться как комплекс II дыхательной цепи) и может компенсировать снижение эффективности комплекса I. Из других предполагаемых механизмов митохондриальной недостаточности называют образование токсичных побочных продуктов гликолиза (что наблюдается при сахарном диабете) и снижение содержания митохондрий (выявлено в биоптатах мышц тяжелобольных пациентов).

Белки теплового шока. Белки теплового шока участвуют в посттранскрипционных модификациях белков. В эксперименте эти белки продемонстрировали потенциальный защитный эффект против бактериальных эндотоксинов, снижая продукцию активных форм кислорода, белков клеточной адгезии и TNF- $\alpha$  полиморфноядерными нейтрофилами, а также снижали интенсивность проявлений липополисахарид-индуцированного шока.

Клеточные рецепторы. Выявлены некоторые варианты генов рецепторов конечных продуктов гликирования (семейство иммуноглобулинов), которые повышают вероятность развития СПОН при тяжелой травме и панкреатите [6, 7].

Апоптоз и аутофагия. В современной классификации программируемой смерти клеток (ПСК) апоптоз получил название ПСК I типа, некроз – ПСК III типа (онкоз), а аутофагия представлена как ПСК II типа.

Апоптоз заканчивается «аккуратным» фагоцитозом образующихся апоптозных телец макрофагами или окружающими паренхиматозными и стромальными клетками без альтерации, воспаления и иммунного ответа со стороны окружающей ткани.

Некроптоз – это одна из разновидностей апоптоза, когда клетка морфологически приобретает более некроподобную картину. Некроптоз называют «запрограммированной формой некроза», так как он имеет морфологические признаки, сходные с некрозом (набухание клеток с последующим разрывом плазматической мембраны), но при этом подчинен четкой системе регуляции. В экспериментах показано, что использование ингибитора некроптоза (некростатин-1 – NEC-1) приводит к улучшению выживаемости [8].

Пироптоз, второй подтип апоптоза, – один из вариантов программируемой клеточной гибели, основным отличием которого является обязательный воспалительный компонент. При апоптозе воспалительные процессы активно ингибируются. Пироптоз же ведет себя в этом отношении прямо противоположным образом: воспаление является едва ли не центральным его компонентом. Ключевую роль в пироптозе играет каспаза-1 (которая не участвует в апоптозе). Каспаза превращает предшественники цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в их активные формы и все это приводит к гибели самого макрофага. При чрезмерной активации пироптоза может развиваться СПОН.

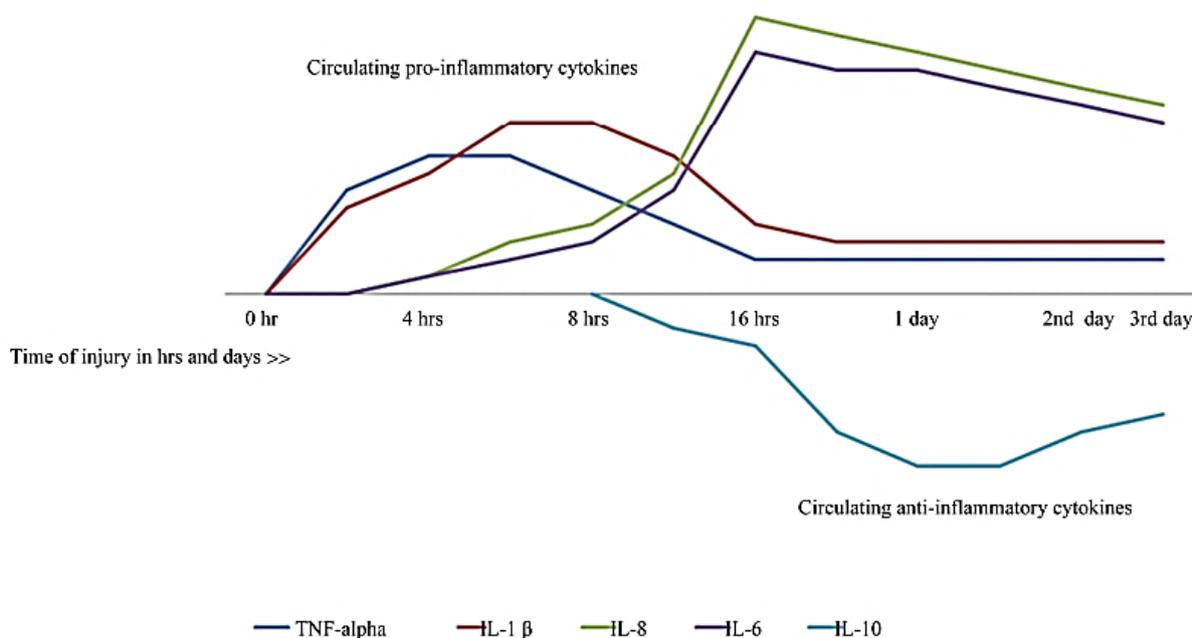
Аутофагия – это процесс утилизации органелл и макромолекул в клеточных компартментах, образующихся при слиянии аутофагосом с лизосомами. В ходе аутофагии клетка адаптируется к тяжелым условиям. Когда недостаточен приток питательных веществ извне, клетка жертвует частью собственных макромолекул и органелл, чтобы получить элементы (мономеры), из которых могут быть синтезированы новые белки, нуклеиновые кислоты, липиды и углеводы, и существовать дальше. Процесс аутофагии важен для удаления из клетки поврежденных компонентов, например, белковых агрегатов. В ходе этого процесса в клеточной цитоплазме поврежденные макромолекулы и органеллы попадают в специализированный компартмент, в котором расщепляются до малых молекул. Эти мономеры могут стать строительными блоками для образования новых биополимеров и органелл в случае голодания и недостатка энергии. Аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях. Однако чрезмерная аутофагия может приводить к клеточной смерти, и в случае массивной клеточной гибели – к развитию СПОН.

Иммунный ответ организма. Нарушение иммунного ответа является центральным механизмом в патофизиологии СПОН.

Рецепторы распознавания паттернов, такие как toll-like рецепторы, инициируют иммунную реакцию с активацией провоспалительных цитокинов, в первую очередь, IL-6, уровень которого коррелирует с ранним повреждением тканей и является более предсказательным для прогнозирования СПОН, чем тяжесть повреждения, возраст или пол пациента. В дальнейшем происходит активация и других провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- $\alpha$ ). При сепсисе прогностически значимыми факторами риска СПОН являются уровни интерферона- $\gamma$  и изменение числа клеток – естественных киллеров [9].

Несмотря на общепризнанный вклад провоспалительных цитокинов в развитие СПОН, все чаще предполагается, что противовоспалительный ответ в равной степени способствует этому процессу. Хотя активация противовоспалительных цитокинов (IL-10) у пациентов с СПОН наблюдается

постоянно, исследования показывают, что наблюдаемые процессы более сложны, чем их принято связывать только с компенсаторным противовоспалительным синдромом (CARS- compensatory anti-inflammatory response syndrome) (рис. 2).



**Рисунок 2.** Воспалительная реакция организма на повреждение в часах и днях [10]

В целом иммуносупрессия играет важную роль в развитии СПОН. Установлено, что усиление функции Т-регуляторных клеток (например, их активация витамином С) может улучшить исход СПОН, однако чрезмерная их активация может к неадекватному усилению иммунного ответа и развитию органной дисфункции. Следует отметить, что синдром системного воспалительного ответа и компенсаторный противовоспалительный синдром возникают одновременно, и в зависимости от того, какой из этих синдромов превалирует, клиническая картина приобретает черты одного из фенотипов воспаления, о чем будет сказано ниже.

Эндотелий. Эндотелий представляет собой высоко динамичную структуру со сложными функциями. Он взаимодействует с циркулирующими клетками посредством молекул адгезии, контролирует коагуляцию и фибринолиз, и поддерживает сосудистый тонус.

Одновременной поражение нескольких органов при СПОН предполагает ключевую патофизиологическую роль эндотелия. Развитие воспалительного процесса вызывает глубокие функциональные нарушения со стороны эндотелия:

- ✓ подавление рецепторов тирозин-киназы и фактора роста эндотелия сосудов приводит к синдрому капиллярной утечки;

- ✓ выработка ангиогенных факторов сопровождается развитием ишемического и реперфузионного повреждения тканей;
- ✓ оксидантный стресс усиливает эндотелиальную дисфункцию;
- ✓ возникающий дефицит эндотелиальной NO-синтетазы и, соответственно, снижение синтеза NO, сопровождается более высокой степенью повреждения эндотелия и ростом летальности;
- ✓ прогрессирующая митохондриальная дисфункция также является одним из факторов повреждения эндотелия.

Коагуляция и фибринолиз. Коагулопатия при СПОН развивается в результате взаимодействия воспалительных, эндотелиальных и коагуляционных факторов. Первоначально провоспалительные цитокины активируют эндотелий (прокоагулянтный фенотип активации) с повышением экспрессии прокоагулянтных медиаторов (фактор Виллебранда, тканевой фактор). В дальнейшем происходит подавление активности ингибитора активации плазминогена I типа, снижение уровней тромбомодулина, активированного протеина С и ингибитора пути тканевого фактора, что приводит к угнетению активности фибринолиза. Совокупность эти изменений составляет основу для развития микротромбов в сосудах, потреблению факторов свертывания крови и в конечном итоге к развитию ДВС-синдрома, являющегося плохим прогностическим признаком при СПОН.

Дисфункция кишечника. Работа кишечника во многом определяется и регулируется тремя его основными компонентами: кишечным эпителием, иммунной системой кишечника (до 70% лимфоидной ткани содержится в кишечнике) и кишечной флорой (комменсалы). В физиологических условиях кишечные эпителиальные клетки препятствуют внутриклеточному транспорту бактерий или бактериальных компонентов, таких как липополисахариды. Межклеточный транспорт ограничен белками плотных контактов, таких как окклюдин, клаудин и зонулин.

Кроме того, экспрессия кишечным эпителием щелочной фосфатазы приводит к дефосфорилированию и обезвреживанию липополисахаридов в просвете кишки. Собственная пластинка, расположенная под эпителиальным слоем, содержит иммунные клетки как врожденной иммунной системы (например, макрофаги и дендритные клетки), так и адаптивной иммунной системы (например, Т-лимфоциты и плазматические клетки, продуцирующие IgA). Когда целостность эпителиального барьера кишечника нарушается, происходит повышение кишечной проницаемости и возникает состояние, называемое «синдромом дырявого кишечника».

При изучении этиологической роли кишечника в развитии СПОН было предположено, что потеря целостности слизистой оболочки кишечника и

последующая бактериальная транслокация приводят к пропорциональному усилению антигенной стимуляции и чрезмерной активации («самовоспроизведению») иммунного ответа. В дальнейшем возникли сомнения по поводу этой гипотезы, поскольку не было обнаружено разницы между уровнями эндотоксина, цитокинов и комплемента в портальной венозной крови у пациентов, у которых развился СПОН, и у тех, у кого данный синдром не возник. Однако в 2016 г. в исследовании Klingensmith [et al.] было экспериментально показано, что потенциально токсичные кишечные медиаторы попадают в лимфатические сосуды брыжейки и далее лимфогенным путем проникают в легкие, вызывая их повреждение [11].

Кишечный эпителий. Установлено, что при сепсисе повышается экспрессия белков апикального плотного соединения (клаудина-2 и соединительной молекулы адгезии А – JAM-A) с одновременным снижением клаудина-5 и окклюдина. Эти изменения возникают на ранних сроках сепсиса и приводят к увеличению проницаемости кишечного барьера по мере формирования СПОН.

Абдоминальный компартмент-синдром. Абдоминальный компартмент-синдром –это патологическое состояние, при котором органная дисфункция является результатом внутрибрюшной гипертензии. Он определяется постоянным или повторным увеличением внутрибрюшного давления более 20 мм рт. ст. и/или снижением абдоминального перфузионного давления менее 60 мм рт. ст.

Высокое давление в брюшной полости приводит к нескольким системным нарушениям: смещение диафрагмы вверх ведет к компрессии сердца и легких, снижению венозного возврата и впоследствии способствует гипоксемии, гиперкапнии, ателектазу и несоответствию вентиляции и перфузии.

Длительное воздействие увеличенного внутрибрюшного давления приводит к снижению кровотока в микроциркуляторном русле кишечника на 81% и последующему некрозу слизистой оболочки кишечника. При абдоминальном компартмент-синдроме также сдавливаются сосуды почек, в результате чего активизируется симпатическая и ангиотензин-рениновая системы. Эти эффекты способствуют снижению диуреза. Вазоконстрикция почек в первую очередь приводит к значительному снижению диуреза и, как правило, является первым показателем начала абдоминального компартмент-синдрома: олигурия отмечается при внутрибрюшном давлении выше 15 мм рт. ст., а анурия – при давлении 30 мм рт. ст.

## **Клинические варианты полиорганной дисфункции**

До недавнего времени предполагалось, что данный синдром характеризуется появлением совокупности признаков и симптомов, возникающих под влиянием общих патофизиологических механизмов, и имеет предсказуемый исход.

Однако в последние годы стали высказываться предположения о том, что синдром полиорганной недостаточности может развиваться по нескольким клиническим сценариям с участием различных и часто не взаимосвязанных патофизиологических механизмов. Кроме того, в клинической картине СПОН при сепсисе начали выделять специфические фенотипы воспаления, связанные с аномальным иммунным и коагуляционным ответом, которые для достижения желаемого результата требуют специфических подходов к интенсивной терапии.

Эпидемиология, механизмы развития, течение и исходы у детей с полиорганной дисфункцией существенно различаются, в связи с чем появилось мнение, что термин «синдром полиорганной недостаточности» должен применяться только у пациентов с полиорганной дисфункцией, возникающей в результате общего патофизиологического механизма (или механизмов) [12]. Напротив, у детей, у которых множественные органые повреждения связаны с различными патофизиологическими механизмами, данное состояние следует рассматривать как аддитивную дисфункцию органов/систем, но не как СПОН. Хотя такая дифференциация при современных диагностических возможностях не всегда выполнима, попытки отличить синдром полиорганной дисфункции от аддитивной полиорганной дисфункции позволят оптимизировать диагностические и лечебные стратегии и улучшить результаты лечения.

В настоящее время предпринимаются попытки дифференциации паттернов полиорганной дисфункции у детей в критическом состоянии, среди которых выделяют следующие:

1. Общие патофизиологические механизмы, вызывающие дисфункцию нескольких органов или систем;
2. Эффект «домино», при котором первичная дисфункция одного органа/системы приводит к дисфункции других органов/систем;
3. Несвязанные патофизиологические механизмы, когда дисфункция органов развивается независимо друг от друга по разным механизмам [12].

Не исключено, что именно по причине разных паттернов показатели летальности у детей с полиорганной дисфункцией сильно различаются, составляя от 5 до 80% [13]. Хорошо известно, что летальность повышается по мере увеличения числа вовлеченных в патологический процесс органов, однако дети со СПОН, вызванным общими патофизиологическими механизмами

повреждения, имеют худшие исходы, чем дети с аддитивной органной дисфункцией [14, 15].

СПОН с общими патофизиологическими механизмами повреждения различных органов является, очевидно, наиболее частым клиническим сценарием, однако на практике мы сталкиваемся и с другими вариантами развития полиорганной недостаточности (таблица 1).

**Таблица 1. Клинические сценарии полиорганной дисфункции [12]**

Вариант полиорганной дисфункции	Патофизиологические механизмы	Примеры клинических сценариев
СПОН	Конкурентная дисфункция двух и более органов/систем вследствие общего патофизиологического механизма	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сепсис-индуцированная сердечно-сосудистая, дыхательная и почечная дисфункция вследствие ССВО и митохондриальной энергетической недостаточности</li> <li>2. Сердечно-сосудистая, неврологическая и печеночная дисфункция, обусловленная травмой, вследствие глобальной гипоперфузии на фоне кровотечения</li> <li>3. Критическая артериальная гипертензия с развитием сердечно-сосудистой и неврологической дисфункции</li> </ol>
Последовательная органная дисфункция	Дисфункция первично поврежденного органа вызывает дисфункцию других органов/систем, но лежащие в основе дисфункции механизмы различны	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Первичная сердечная дисфункция вследствие аритмии, ведущая к вторичной дыхательной недостаточности, вызванной кардиогенным отеком легких</li> <li>2. Первичная печеночная недостаточность вследствие первичного билиарного цирроза печени, приведшая к вторичной неврологической дисфункции вследствие</li> </ol>

		гипераммониемии и отека мозга 3. Первичная дисфункция почек на фоне гломерулонефрита, ведущая к вторичной сердечной дисфункции вследствие артериальной гипертензии
Несвязанная органная дисфункция	Конкурентная дисфункция двух и более органов/систем, но дисфункция каждого органа вызвана разными патофизиологическими механизмами	1. Дыхательная дисфункция на фоне пневмонии и дисфункция почек, обусловленная острым канальцевым некрозом вследствие приема нефротоксичных антибактериальных средств 2. Сердечно-сосудистая недостаточность, вызванная сепсисом, и гематологическая дисфункция вследствие подавления костного мозга на фоне химиотерапии

Ключевым фактором, позволяющим отличить СПОН от других сценариев органной дисфункции, должно быть наличие общего патофизиологического механизма (-ов). Однако надо понимать, что провести такое четкое разграничение на практике не всегда возможно. В настоящее время нам не хватает надежных клинических и лабораторных маркеров для четкого выявления механизмов повреждения тех или иных органов. Тем не менее, углубленное изучение общих патофизиологических механизмов развития СПОН при сепсисе позволило выявить несколько фенотипов, требующих различных терапевтических подходов (таблица 2).

**Таблица 2. Критерии фенотипов СПОН при сепсисе [16]**

Фенотип	Клинические критерии	Лабораторные критерии
TAMOF – Thrombocytopenia associated multiorgan failure (thrombotic microangiopathy) – СПОН, ассоциированный с тромбоцитопенией	По меньшей мере в один из дней у пациента наблюдаются <u>все</u> следующие проявления:	Уровень <u>металлопротеиназы 13</u> (ADAMTS-13) менее 57% от нормы в любое время в течение наблюдения

Фенотип	Клинические критерии	Лабораторные критерии
	<p>- число тромбоцитов менее 100 000 в 1 мкл;</p> <p>- почечная недостаточность;</p> <p>- индекс органной недостаточности 3 балла и более (см. таблицу 3)</p>	
<p>Sequential liver failure associated MOF (SMOF) – ПОН, ассоциированная с последующей печеночной недостаточностью (новая гепатобилиарная дисфункция – вирус/лимфопролиферативное заболевание)</p>	<p>В один из дней (рассматривается 3-й день заболевания или более поздний) у пациента отмечаются признаки печеночной и дыхательной недостаточности</p>	<p>В один из дней с 3-х суток заболевания у пациента уровень растворимого лиганда Fas<sup>1</sup> &gt;200 пг/мл</p>
<p>IPMOF (Immunoparalysis associated MOF – immune depression) – СПОН, ассоциированный с иммунопараличом</p>	<p>По меньшей мере в один из дней у пациента <i>индекс органной недостаточности</i> <math>\geq 2</math> баллов</p>	<p>На 3-и сутки заболевания или позже в цельной крови, стимулированной эндотоксином, уровень TNF-<math>\alpha</math> &lt;200 пг/мл</p>
<p>Синдром активации макрофагов (гипервоспаление)</p>	<p>В один из дней (рассматривается 3-й день заболевания или более поздний) у пациента отмечаются признаки печеночной и гематологической недостаточности</p>	<p>Уровень ферритина в любой из дней наблюдения &gt;500 нг/мл</p>

При любом из перечисленных фенотипов сепсиса может возникнуть синдром активации макрофагов как конечный путь неконтролируемого воспаления.

<sup>1</sup> Растворимые лиганды Fas (sFasL) – мембранные белки с молекулярной массой 37 кD, стимулирующие апоптоз в клетках, несущих специфические рецепторы к sFasL, и способствующие последующему повреждению печени

Критерии определения индекса органной недостаточности представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Определение индекса органной недостаточности [16]**

<b>Недостаточность органа/системы</b>	<b>Критерии недостаточности*</b>
Сердечно-сосудистая	Потребность в инотропах или вазопрессорах
Дыхательная	$PaO_2/FiO_2 < 300$ и потребность в механической вентиляции легких
Печеночная	АЛТ $>100$ Ед/л и либо уровень билирубина $>17$ мкмоль/л, либо МНО $>1,5$
Почечная	Уровень креатинина сыворотки $>88$ мкмоль/л с олигурией (менее 0,5 мл/кг/час) или пациент получает почечную заместительную терапию
Гематологическая	Число тромбоцитов $<100\ 000$ в 1 мкл и МНО $> 1,5$
ЦНС	Число баллов по шкале ком Глазго $<12$ при отсутствии седативной терапии

\* - наличие критериев недостаточности одного органа или системы оценивается в 1 балл.

Несмотря на кажущуюся простоту дифференциации примерно в половине случаев при сепсисе не удастся выявить какой-то определенный фенотип воспаления. Среди пациентов с установленным фенотипом воспаления наиболее часто выявляется IPMOF (21,2%). TAMOF наблюдается в среднем у 9,2% детей, а ПОН, ассоциированная с последующей печеночной недостаточностью, отмечается лишь у 1,7% детей. IPMOF и TAMOF чаще встречается у более старших детей, и протекают тяжелее. Повышение уровней СРБ и ферритина у детей с каждым из трех выявленных фенотипов более значимо, чем у детей без определенного фенотипа [16].

Рассмотрим отдельные фенотипы СПОН, встречающиеся при сепсисе.

**СПОН, ассоциированный с тромбоцитопенией (*Thrombocytopenia associated multiorgan failure – TAMOF*)**. Полиорганная недостаточность, ассоциированная с тромбоцитопенией, представляет собой клинический фенотип, который включает состояния, связанные с диссеминированным внутрисосудистым тромбозом: тромботические микроангиопатии (тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру – ТТП, гемолитико-

уремический синдром – ГУС) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). ТАМОФ характеризуется впервые возникшей тромбоцитопенией с прогрессированием полиорганной недостаточности у пациентов в критическом состоянии, что отражает участие тромбоцитов в образовании диссеминированных микрососудистых тромбозов, обнаруживаемых во всех органах, и приводящих к их ишемии и дисфункции [17]. Наиболее частым проявлением ТАМОФ является острое почечное повреждение (ОПП), которое встречается в 100% случаев у больных с ГУС, в 58% случаев при ТТП, и в 42% случаев при ДВС-синдроме.

Углубление знаний о патофизиологических процессах при ТТП, ГУС и ДВС-синдроме позволило установить ведущие факторы, играющие центральную роль в развитии каждого из этих патологических состояний.

Так, в развитии ТТП основными патогенетическими факторами являются фактор фон Виллебранда (ФВ) и расщепляющая его протеаза, известная как ADAMTS-13. Важными патофизиологическими факторами в развитии ГУС являются шига-токсины и система комплемента. Основной фактор, участвующий в развитии ДВС-синдрома – это тканевой фактор, представляющий собой мембрано-ассоциированный гликопротеин, находящийся в субэндотелиальном слое сосудов.

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.** Описанный еще в 1924 году E. Moschowitz синдром на протяжении многих лет диагностировался на основании классической пентады симптомов: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лихорадка, неврологические проявления и острая почечная недостаточность.

В 1982 г. Moake [et al.] обнаружили в плазме больных с ТТП сверхкрупные мультимеры ФВ, описанные ими как «сильный яд, обладающий как агглютинативными, так и гемолитическими свойствами». Однако в 1998 г. было установлено, что основную патофизиологическую роль в развитии ТТП играет снижение активности ADAMTS-13.

На сегодняшний день выделяют две разновидности ТТП: врожденную и приобретенную. При обеих этих формах активность ADAMTS-13 составляет менее 10%. При врожденной ТТП идентифицировано более 80 мутаций гена ADAMTS-13. Приобретенная ТТП характеризуется образованием ингибиторов – аутоантител к ADAMTS-13.

До появления возможности определять ADAMTS-13 дифференциальная диагностика ТТП и ГУС основывалась на наличии или отсутствии признаков острого почечного повреждения (ОПП) и неврологических нарушений. Развитие тяжелого ОПП было достаточным для постановки диагноза ГУС, а наличие тяжелых неврологических нарушений на фоне признаков тромботической

микроангиопатии служило основанием для диагностики ТТП. Такая неопределенность являлась причиной недооценки частоты ТТП, особенно связанной с острым повреждением почек. На сегодняшний день с учетом новых диагностических возможностей ОПП, обусловленное болезнью Мошковица, диагностируется гораздо чаще (20% случаев до внедрения в диагностическую схему определения ADAMTS-13, и 58,7% случаев – в последующие годы) [19].

Предполагается, что при повреждении почек на фоне ТТП происходит активация системы комплемента по альтернативному пути, связанная, возможно, с наличием генетической склонности к гиперактивации системы комплемента [17], а также то, что при нарушении синтеза и секреции ADAMTS-13 в клубочковую циркуляцию повышается предрасположенность к ОПП.

Приобретенная ТТП может быть проявлением аутоиммунных заболеваний. Ассоциированные с аутоиммунными процессами гломерулонефриты и интерстициальные нефропатии приводят к быстрому ухудшению почечной функции и ОПП.

Предположить о развитии тромботической микроангиопатии можно на основании повышения уровня ЛДГ в биохимическом анализе, наличия шистоцитов в мазке периферической крови, а также на выявлении классической симптоматики заболевания. Для подтверждения диагноза требуется быстрая оценка уровня ADAMTS-13 (снижение ее активности менее 10%) и наличие сверхбольших мультимеров фактора Виллебранда.

Характерной морфологической картиной при аутопсии пациентов с ТТП является наличие микротромбов, обогащенных ФВ и тромбоцитами, во всех внутренних органах.

**Лечение ТТП** включает несколько направлений:

- восполнение дефицита ADAMTS-13 переливанием свежезамороженной плазмы;
- подавление ингибиторов ADAMTS-13 путем назначения кортикостероидов и/или ритуксимаба;
- удаление сверхбольших мультимеров фактора Виллебранда методом плазмафереза.

При обнаружении неконтролируемой активации системы комплемента рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении экулизумаба (моноклональные антитела к C<sub>5</sub>). В целом лечении ТТП предполагает мультисистемный подход с ранним участием гематологов, иммунологов, трансфузиологов, нефрологов. Летальность, которая при ТТП ранее составляла почти 100%, с применением данных стратегий снизилась до 20% [17].

**Гемолитико-уремический синдром.** Клиническая триада ГУС представлена тромбоцитопенией, неиммунной гемолитической анемией и

острым повреждением почек. Большинство случаев ГУС требуют только поддерживающей терапии и не трансформируются в СПОН. Однако появление признаков повреждения ЦНС (судороги, нарушение мозгового кровообращения, кома) резко повышает риск развития ТАМОФ и ассоциируется с высокой летальностью.

Выделяют два основных клинических фенотипа ГУС:

- инфекционно-индуцированный;
- атипичный с нарушениями в системе комплемента.

При патологоанатомическом исследовании умерших от ГУС детей отмечается наличие диссеминированных микротромбов, богатых фибрином.

Однако у части пациентов выявляют тромбы с большим содержанием фактора Виллебранда и тромбоцитов. В отличие от ТТП и ДВС-синдрома, где тромботическая микроангиопатия наблюдается во всех органах, при ГУС наиболее заметно поражаются почки.

Инфекционно-индуцированный ГУС составляет 90% от всех случаев гемолитико-уремического синдрома, и наиболее часто причиной его развития является шига-токсин, продуцируемый *E. coli* и некоторыми другими возбудителями, например, *Str. pneumoniae*. ГУС развивается у 6-15% инфицированных пациентов в течение 2-10 суток после начала диареи с наличием крови в стуле.

Гус, ассоциированный с шига-токсином, поражает преимущественно детей и летальность при нем составляет от 5 до 9%.

Шига-токсины связываются с гликофинголипидами поверхностного рецептора глоботриозилкерамида, экспрессируемого эндотелием микрососудов почек. Это приводит к ингибированию синтеза белка и гибели эндотелиоцитов. Помимо этого, шига-токсины активируют моноциты и высвобождение ими провоспалительных цитокинов, активируют тромбоциты, повышая активность тканевого фактора на эндотелиальных клетках клубочков, ингибируя ADAMTS-13 и стимулируя высвобождение сверхбольших мультимеров фактора Виллебранда из эндотелия капилляров клубочков, а также активируют альтернативный путь комплемента.

Атипичный ГУС встречается с частотой около 10%. Генетические мутации в системе комплемента при атипичном ГУС составляют 50-60%, а мутации тромбомодулина – 5%. С атипичным ГУС связано более 120 генетических мутаций комплемента [21].

Система комплемента необходима для поддержания иммунитета и гемостаза. Эндотелиальные клетки экспрессируют факторы регуляции комплемента, роль которых заключается в защите эндотелия от комплемент-индуцированного повреждения. Определенные сосудистые ложа находятся в

зоне повышенного риска при чрезмерной активации комплемента. В частности, капилляры почечных клубочков имеют фенестрированный эндотелий с постоянно обнажающимся субэндотелиальным матриксом, уязвимым для воздействия комплемента.

Генетические мутации в системе комплемента приводят к ее неконтролируемой гиперактивации, системному воспалению, диссеминированному микрососудистому тромбозу и полиорганной недостаточности. Тяжесть течения атипичного ГУС зависит от лежащей в основе его развития генетической аномалии комплемента. Летальность при атипичном ГУС составляет около 25%, однако при семейной форме возрастает до 50-80%.

**Лечение ГУС.** Для атипичного ГУС, вызванного аутоантителами к фактору Н системы комплемента (одноцепочечный гликопротеин, регулятор альтернативного пути активации комплемента), в качестве первой линией терапии Американское общество афереза (ASFA) рекомендует проведение плазмафереза. Для атипичного ГУС, вызванного мутациями гена факторов комплемента, первой линией терапии считают прямое ингибирование комплемента моноклональными антителами (экулизумаб). Второй линией терапии при данном варианте ГУС является плазмаферез.

ГУС (D+), ассоциированный с инфекцией, с признаками поражения головного мозга и/или быстрым формированием ТАМОФ, ставит перед клиницистами много вопросов в плане лечебной стратегии. При этом варианте ГУС может наблюдаться сочетание разных патофизиологических механизмов с участием шига-токсинов, фактора Виллебранда, ADAMTS-13, тромбоцитов, комплемента, фибрина, эндотелия. До тех пор, пока у клиницистов не появится возможность быстро выявлять точный патофизиологический механизм ГУС, ассоциированного с инфекцией, существует вероятность, что плазмаферез окажет положительный эффект у пациента, позволив восстановить гомеостаз плазмы [22]. Указывается, что применение экулизумаба при типичном течении ГУС также может оказаться эффективным [23, 24]. Тем не менее, ретроспективный обзор обширного неконтролируемого использования экулизумаба во время последней крупной вспышки HUS (D+) в Германии не продемонстрировал эффекта у пациентов, которые лечились этим агентом, по сравнению с больными, которые не получали экулизумаб [25].

**ДВС-синдром.** Научный подкомитет по ДВС-синдрому Международного общества тромбоза и гемостаза определяет данное состояние как приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции с потерей локализации, возникающий по разным причинам. Он может вызывать повреждение микроциркуляторного русла и в тяжелом случае – дисфункцию органов.

У 40% пациентов отделений интенсивной терапии наблюдается явный ДВС-синдром с впервые возникшей тромбоцитопенией.

Ключевую роль в развитии и прогрессировании ДВС-синдрома играет тканевой фактор, который высвобождается из двух источников: сосудистой стенки и гемопоэтических клеток. При повреждении сосудистой стенки обнажается экстравакулярный тканевой фактор. Моноциты же высвобождают тканевой фактор при развитии ССВО/инфекционного процесса в результате стимуляции провоспалительными цитокинами или эндотоксинами. После высвобождения тканевой фактор образует комплексы с фактором VIIa. Затем этот комплекс активирует факторы IX и X, что приводит к генерации тромбина. При этом снижается активность эндогенных антикоагулянтов, таких как активированный антитромбин III, протеин C и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI – tissue factor pathway inhibitor). Снижение их синтеза, потребление и деградация, а также выработка ингибиторов приводят к истощению активности антикоагулянтов. Кроме того, нарушается естественная фибринолитическая система организма, ответственная за разрушение сгустков крови. При ДВС-синдроме и СПОН патологически повышается уровень ингибитора активатора плазминогена-1, что повышает риск тромбообразования и тромбоэмболий.

Патофизиологические механизмы при ДВС-синдроме не нацелены конкретно на почки, как при ТТП или ГУС. Острое почечное повреждение при ДВС-синдроме у пациентов с сепсисом встречается примерно в 28% случаев, и как правило, у детей со снижением активности ADAMTS-13 менее 20%. Кроме того, в плазме таких пациентов содержится эритроцитарная эластаза (протеаза, высвобождаемая активированными вследствие сепсиса гранулоцитами), которая разрушает ADAMTS-13 на неактивные фрагменты. Эти факты указывают на то, что дети с ДВС-синдромом и низкой активностью ADAMTS-13 подвержены высокому риску острого почечного повреждения вследствие тромбообразования в микрососудах клубочков.

**Лечение ДВС-синдрома.** В 2013 году Научный подкомитет по ДВС-синдрому Международного общества тромбоза и гемостаза опубликовал руководство, объединяющее британские, японские и итальянские рекомендации по лечению ДВС-синдрома [27].

На основании этих обобщенных данных Научный подкомитет констатирует следующее:

1. Не существует золотого стандарта для диагностики ДВС-синдром, и ни один тест не может диагностировать ДВС-синдром.
2. Ключом к лечению ДВС-синдрома является лечение основного состояния.

3. Переливание тромбоцитов, СЗП, фибриногена и концентрата протромбинового комплекса рекомендуется пациентам с активным кровотечением, низким количеством тромбоцитов, удлинённым протромбиновым временем/активированным частичным тромбопластиновым временем, гипофибриногенемией.
4. Терапевтические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) следует рассматривать, если преобладают тромбозы.
5. При отсутствии кровотечения рекомендуется профилактика венозной тромбоэмболии профилактическими дозами нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов.
6. Можно рассмотреть введение антитромбина III, рекомбинантного тромбомодулина или активированного протеина С.
7. Как правило, антифибринолитические средства не следует использовать.
8. Пациентов с тяжёлым кровотечением, характеризующимся выраженным гиперфибринолитическим состоянием (лейкемия, травма), можно лечить антифибринолитическими средствами (аминокапроновая кислота, транексамовая кислота, апротинин и др.).

**СПОН, ассоциированный с иммунопараличом (*Immunoparalysis associated MOF – IPMOF*)**. Как известно, сепсис характеризуется начальной фазой гипервоспаления, за которой следует период иммуносупрессии («иммунопаралич») [18]. Потенциальным механизмом иммуносупрессии при сепсисе является апоптоз лимфоцитов, который может происходить либо с помощью рецептора смерти, либо митохондриально опосредованным путем. Известно, что тяжесть воспалительного ответа определяет исход заболевания. Однако возникающий одновременно с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (Compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS) может принять характер затяжного и тяжелого течения, что приводит к развитию стойкого иммунопаралича, являющегося по сути формой приобретенного иммунодефицита, который может привести к неблагоприятному исходу заболевания. Данное состояние может протекать скрытно, без явных клинических и лабораторных доказательств его наличия, и может быть выявлено только с помощью специфических тестов (например, проточная цитометрия, измерение способности цельной крови продуцировать интерферон при стимуляции бактериальным липополисахаридом). Иммунопаралич может затрагивать как врожденный, так и приобретенный иммунитет, и характеризуется сниженной экспрессией моноцитов HLA-DR, снижением способности продуцировать цитокины, лимфопенией и увеличением экспрессии

молекул, ингибирующих клеточную поверхность, к примеру PD-1. Иммунопаралич связан с повышенным риском внутрибольничной инфекции и летальности у детей, однако имеются данные о том, что он обратим при лечении иммуностимуляторами (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерферон- $\gamma$ ). При иммунопараличе отмечается апоптоз лимфоцитов в лимфоидных органах, персистирующая системная лимфопения с абсолютным числом лимфоцитов  $<1000$  в  $\text{мм}^3$ , а также снижается их реактивность, в частности их способность продуцировать интерферон- $\gamma$  [20].

В ряде случаев иммунодефицитное состояние может быть обусловлено применением лекарственных средств, обладающих иммуносупрессивным действием. Однако менее известно, что ряд других лекарственных средств и некоторые методы лечения, применяемые в отделениях интенсивной терапии, являются в той или иной степени иммуномодуляторами (таблица 4).

**Таблица 4. Потенциальные причины непреднамеренной иммуномодуляции**

<b>Лекарственные средства, методы лечения</b>	<b>Влияние на иммунитет</b>	<b>Потенциальные механизмы</b>
<b>Антибактериальные средства</b>	↑	Высвобождение бактериальных компонентов при гибели клеток Прямое усиление внутриклеточного лизинга
	↓	Супрессия костного мозга ( $\beta$ -лактам) Снижение продукции провоспалительных цитокинов (макролиды)
<b>Бензодиазепины</b>	↓	Снижение продукции кортизола
<b>Катехоламины</b>	↑	Стимуляция $\alpha$ -адренергических рецепторов
	↓	Стимуляция $\beta$ -адренергических рецепторов
<b>Дексметомидин</b>	↓	Редукция продукции цитокинов, опосредованная ЦНС и периферической НС
<b>Фуросемид</b>	↓	Снижение продукции провоспалительных цитокинов
<b>Инсулин</b>	↓	Опосредованное снижение продукции цитокинов, индуцированное гипергликемией

Лекарственные средства, методы лечения	Влияние на иммунитет	Потенциальные механизмы
Опиаты	↓	Индукция апоптоза лейкоцитов, повышение продукции TGF-β* и снижение продукции IFN-γ**
Трансфузия эритроцитарной массы	↑	Иммунная активация цитокинами и другими медиаторами донорской крови
	↓	Ингибирование способности вырабатывать провоспалительные цитокины

\*- TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; \*\*- IFN-γ – интерферон-γ.

Исследования показали, что иммунная функция пациента при развитии иммунопаралича может быть восстановлена с помощью нескольких терапевтических подходов:

- получены экспериментальные данные, показывающие, что лечение интерфероном-γ (IFN-γ), или гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором – GM-CSF (*но не гранулоцитарным колониестимулирующим фактором – GCSF*) приводит к улучшению функции моноцитов и продукции цитокинов;

- блокада пути PD-1 рекомбинантным человеческим IL-7 показало обнадеживающие результаты по стимуляции приобретенного иммунитета при критических состояниях [20].

### Интенсивная терапия СПОН

Этиологического лечения СПОН не существует. Основой интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности является поддерживающая и заместительная терапия в условиях отделений интенсивной терапии и реанимации. Лечение, направленное на триггерный фактор, может ослабить тяжесть течения или сократить длительность СПОН. В последние годы основные исследования были сосредоточены главным образом на разработке методов лечения СПОН, основанных на изучении патофизиологических механизмов его развития и прогрессирования.

**Общие мероприятия для профилактики прогрессирования и лечения ССВО и СПОН:**

- ✓ Обеспечить адекватную начальную ресуспитацию (восстановление) после первичного повреждения.

- ✓ Лечение шока: объемная нагрузка, инотропы и вазопрессоры по показаниям, продленная почечная заместительная терапия, ЭКМО, ингаляция NO.
- ✓ Предупреждение и устранение гипоксии: оксигенотерапия, респираторная поддержка.
- ✓ Лечение инфекции.
- ✓ Проведение клинико-лабораторного обследования для выявления этиологического фактора ПОН с целью проведения этиотропной терапии.
- ✓ Избегать перегрузки кристаллоидами:
  - Суточный прирост массы тела более 10% от исходного означает перегрузку жидкостью и приводит к увеличению летальности.
  - На фоне резкого возрастания проницаемости капиллярной стенки и синдрома утечки жидкости перегрузка кристаллоидами приведет к резкому увеличению объема интерстициальной жидкости, сдавлению капилляров и дальнейшему ухудшению микроциркуляции. На этом фоне резко возрастает опасность развития органного отека (легких, мозга).
  - Оптимально поддерживать диурез на уровне 1,5-2,0 мл/кг/час. При возрастании диуреза выше указанных значений уменьшить скорость инфузии или объемы вводимой жидкости. В случае нарастания тканевых отеков – использование диуретиков или проведение почечной заместительной терапии (ультрафильтрация).
- ✓ Предупреждение вентилятор-индуцированного повреждения легких (VILI):
  - Использование слишком высоких давлений, создаваемых вентилятором при ИВЛ, является причиной **баротравмы** легких.
  - **Волюмтравма** возникает вследствие дыхательных объемов, являющихся слишком большими для конкретного пациента.
  - **Ателектравма** обусловлена либо применением слишком малых значений среднего давления в дыхательных путях (MAP), либо низкого положительного давления к концу выдоха (PEEP), в результате чего альвеолы коллабируют и остаются коллабированными (ателектаз) или расправляются и коллабируют с каждым вдохом/выдохом.
  - **Реотравма** – это результат повреждения дыхательных путей «срезающими» силами движущегося с высокой скоростью вдыхаемого газа.
  - **Биотравма** представляет собой биохимические и биофизические повреждения легких, обусловленные высвобождением

медиаторов и клеток воспаления при любых формах механической вентиляции.

- ✓ Профилактика гипер- или гипогликемии:
  - Гипергликемия снижает активность иммунного ответа, способствует повышению уровня СРБ и интенсивности воспалительной реакции, вызывает уменьшение количества лимфоцитов, нарушение функции нейтрофилов и макрофагов, повышение адгезии гранулоцитов, нарушение фагоцитарной активности и активности комплемента, а также хемотаксиса.
  - Гипергликемия и инсулинорезистентность приводят к развитию эндогенной гиперинсулинемии, которая является одновременно компенсаторной и патологической реакцией. Гиперинсулинемия может вызывать задержку натрия почками, оказывает негативное влияние на свертывающую систему крови: вызывает гиперфибриногемию, повышает активность ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, угнетает фибринолиз, повышает агрегацию тромбоцитов, увеличивает синтез тромбоксанов и снижает активность антитромбина III.
  - Гипогликемия – это непосредственная угроза жизни пациента, и данное состояние должно устраняться максимально быстро.
- ✓ Другие мероприятия по лечению ССВО и СПОН:
  - Коррекция других метаболических нарушений.
  - Обеспечение адекватного калоража и азотистого баланса.
  - Переливание препаратов крови по строгим показаниям.
  - Адекватная седация и анальгезия для снижения энергетических трат.
- ✓ Мониторинг токсичности лекарственных средств:
  - При СПОН, рефрактерной к лечению, необходимо предположить и исключить потенциальную токсичность некоторых лекарственных средств, которые могут поддерживать СПОН (линезолид, пропофол, нитропруссид).
  - При сепсисе часто снижается активность цитохрома P450 и почечная функция, что может повысить токсичность других лекарственных средств. Это необходимо учитывать при их дозировании.
- ✓ Лечебные методики с использованием экстракорпорального кровообращения: у детей при использовании таких методик (например, ЭКМО, гемодиализ) возможной причиной не разрешающегося СПОН может быть механическая травма крови с появлением гемолиза. Пероксидаза, один из продуктов распада гемоглобина, вызывает

микрососудистый ангиоспазм и повреждает клетки эндотелия, что способствует пролонгированию СПОН.

### **Нарушение метаболизма и принципы нутритивной поддержки детей с синдромом полиорганной недостаточности**

Любое критическое состояние приводит к серьезным изменениям гормонального статуса и метаболизма, которые трудно интерпретировать, и еще сложнее управлять ими. Одной из самых стрессовых ситуаций, с которой сталкивается организм человека, является СПОН, обусловленный сепсисом, при котором стресс – это не только острая ситуация, наблюдающаяся при его возникновении. Стресс-ответ при сепсисе сохраняется на протяжении всего времени течения септического процесса. Все процессы, происходящие в клетках организма, зависят от поступления субстратов, необходимых для производства макроэргических соединений, в результате гидролиза которых образуется энергия, необходимая для жизнедеятельности клеток.

Оборот АТФ в организме чрезвычайно высок, и составляет 1,3 ммоль/кг/сек. Подсчитано, что масса АТФ, гидролизующегося в организме человека в течение дня, эквивалентна массе его тела. Однако запас АТФ в организме среднего взрослого человека составляет лишь 60-100 ммоль, следовательно, при прекращении продукции АТФ необратимые изменения в организме наступят менее, чем через 1 минуту. Таким образом, процесс продукции энергии – процесс постоянный и зависит от поступления субстратов (углеводов, жиров и белков) извне, либо от их запасов в организме.

В физиологической ситуации поступающие в организм неазотистые компоненты пищи (углеводы и жиры) окисляются с образованием макроэргов, а их излишки накапливаются в виде депо гликогена и жира.

Аккумуляция белков в количественном выражении выглядит довольно скромно. Наиболее интенсивно накопление белка в виде прироста мышечной массы происходит в процессе роста организма, в периоде восстановления после болезни и при интенсивных физических тренировках.

Здоровые люди при потреблении пищи в нормальном количестве (и нормального состава) выделяют в течение суток примерно столько азота, сколько получили его с пищей (нулевой азотистый баланс). Поскольку пища поступает в организм непостоянно, в промежутках между приемами пищи используются энергетические субстраты из собственных резервов.

При стресс-ответе на повреждение в организме наблюдаются адаптивные изменения, направленные на защиту организма от катаболического разрушения, изменения, возникающие под влиянием токсинов бактерий и цитокинов и изменения, возникающие в ходе лечения.

При критическом состоянии, обусловленном тяжелой травмой, инфекцией, интоксикацией и т.д., энергетические потребности организма резко возрастают, при этом изменения обменных процессов в значительной мере отличаются от обычного голодания.

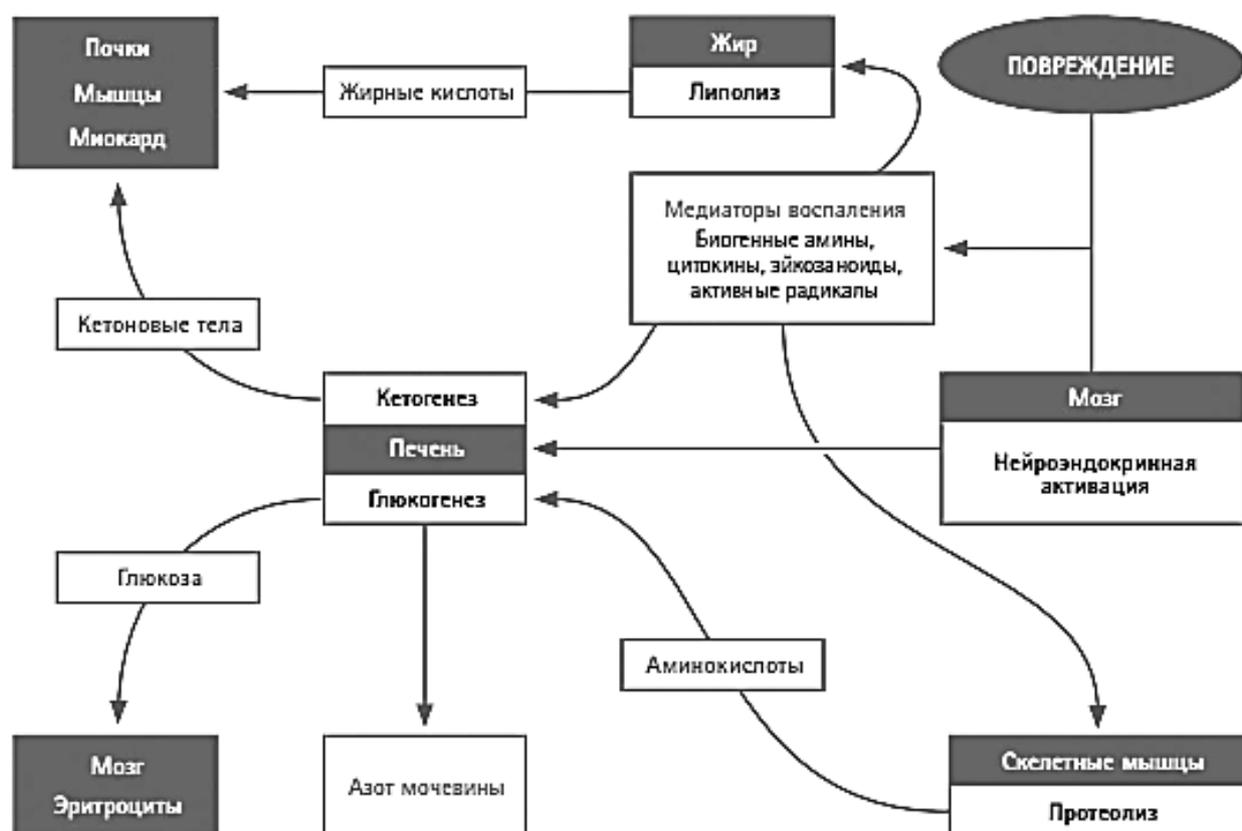
Метаболическая реакция на повреждение характеризуется последовательной сменой трех фаз:

- «**ebb phase**» или фаза отлива, ранняя шоковая фаза сниженного метаболизма;
- «**flow phase**» или фаза прилива – катаболическая фаза;
- **Фаза выздоровления** или анаболическая фаза, при которой отмечается ресинтез потерянных тканей.

Фаза отлива, которая длится первые 12-24 часа, характеризуется снижением кислородного транспорта, гипотермией и вазоконстрикцией.

Фазу прилива можно охарактеризовать как фазу «все или ничего». Это означает, что поступление субстратов должно полностью покрывать возросшие потребности организма. Хотя эта реакция важна для выживания организма в краткосрочной перспективе, в ней заложены семена деструкции: при затянувшемся критическом состоянии развивающийся гиперкатаболизм приводит к распаду тканей организма.

Таким образом, основой синдрома системного воспалительного ответа, возникающего при любом критическом состоянии, является гиперметаболизм. Гиперметаболизм – это грубая дисрегуляторная патология, при которой имеют место высокие энергетические потребности, снижены возможности утилизации основных эндогенных субстратов и изменяется нейрогуморальная регуляция обмена веществ (рисунок 3).



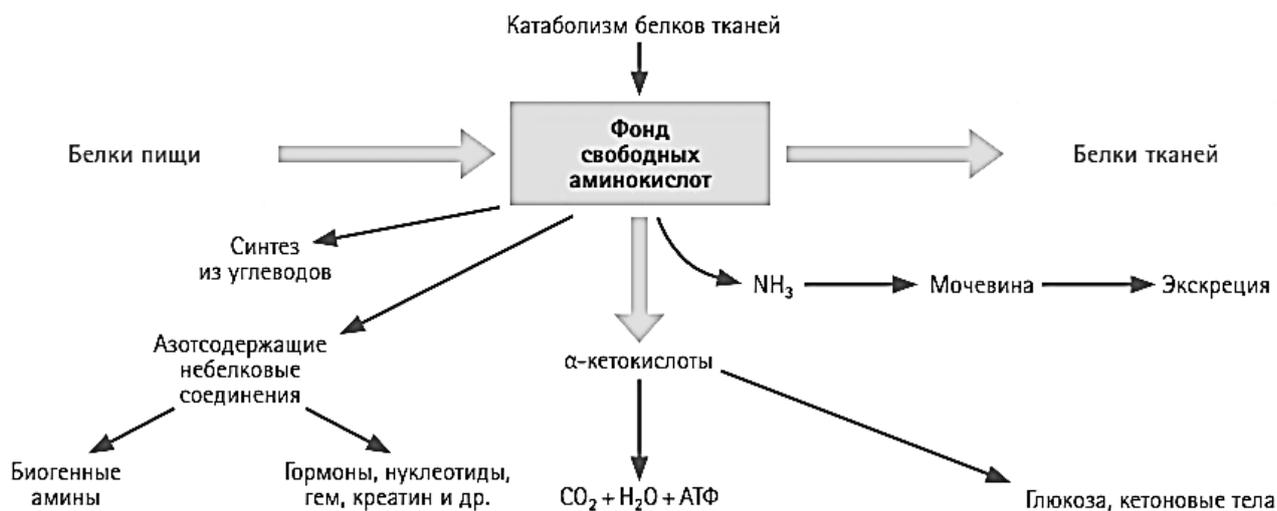
**Рисунок 3.** Схема развития гиперкатаболического состояния при сепсисе [28]

### Изменения метаболизма макронутриентов на фоне ССВО и СПОН

**Метаболизм протеинов.** Происходит перераспределение протеинов на глюконеогенез, синтез острофазовых белков, цитокинов. Несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций (катаболизм) и отрицательный азотистый баланс. Основным биологический смысл синдрома гиперкатаболизма/гиперметаболизма – это высвобождение аминокислот, необходимых для глюконеогенеза, т.е. попытка эндогенной компенсации энергетического дефицита в организме.

В организме постоянно происходит распад и синтез белков. Единственным источником синтеза нового белка являются белки пищи. В пищеварительном тракте они расщепляются ферментами до аминокислот и абсорбируются в тонкой кишке. Из аминокислот и простейших пептидов клетки тканей синтезируют собственный белок.

Белки не могут быть заменены другими пищевыми веществами, так как их синтез в организме возможен только из аминокислот. В то же время белок может замещать собой жиры и углеводы, то есть использоваться для синтеза этих соединений (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Основные пути метаболизма аминокислот [28]

**Метаболизм углеводов при ССВО и СПОН.** При ССВО и СПОН повышается толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе. Скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4-5,1 мг/кг/мин. Происходит мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на обеспечение процесса глюконеогенеза.

**Метаболизм липидов** характеризуется активацией липолиза, сниженной утилизацией жирных кислот и триглицеридов тканями и снижением активности липопротеинлипазы.

**Гиперметаболизм и продукция глюкозы.** Глюкоза образуется в печени в результате гликогенолиза и глюконеогенеза.

Гликогенолиз активируется в том случае, когда уровень гликемии снижается. В стрессовой ситуации запасы гликогена расходуются в течение 2-3 часов.

Глюконеогенез – это процесс образования глюкозы из других субстратов. Источниками глюконеогенеза могут служить лактат, глицерол, аминокислоты, но наиболее доступным и важным является лактат.

У взрослых глюконеогенез начинается при уровне поступления глюкозы ниже 3,2 мг/кг/мин, у доношенных новорожденных – ниже 5,5 мг/кг/мин (7,2 г/кг/сут.), у недоношенных новорожденных – при скорости поступления глюкозы менее 7,5-8 мг/кг/мин (44 ммоль/кг/мин или 11.5 г/кг/сут.).

Базовая продукция глюкозы примерно равна у доношенных и недоношенных и составляет 3,0-5,5 мг/кг/мин. У доношенных базовая продукция глюкозы покрывает 60-100% потребностей в энергии, тогда как у недоношенных детей – только 40-70%.

Это означает, что без экзогенного введения глюкозы у недоношенных детей будет происходить быстрое истощение запасов гликогена, которые

исходно малы, и распад собственных белков и жира. Поэтому у этих детей минимально необходимой является скорость поступления глюкозы, позволяющая минимизировать эндогенную продукцию.

Таким образом, при ССВО и СПОН глюкоза является важнейшим источником энергии, и ее дефицит приводит к активации катаболизма. Скорость глюконеогенеза остается высокой, если скорость утилизации глюкозы ниже 5 мг/кг/мин. Более того, оказалось, что гипергликемия и низкая скорость утилизации как эндогенной, так и экзогенной глюкозы усиливают катаболизм белка.

Для «фазы прилива», развивающейся после воздействия фактора агрессии, характерен рост уровня АКТГ и гиперкатехоламинемия. Все эти гормоны (АКТГ, адреналин, норадреналин), стимулируя протеолиз и липолиз, поставляют энергию для глюконеогенеза и оказывают контринсулярный эффект, приводя к повышению уровня глюкозы в крови. Но гипергликемия отнюдь не означает, что имеются избыточные запасы глюкозы в организме, а свидетельствует о высокой потребности в энергетическом субстрате глюкозозависимых тканей и является следствием активизации глюконеогенеза и нарушения ее утилизации.

Гипопротеинемия и гипоальбуминемия при гиперкатаболизме обусловлены:

- выходом низкодисперсных фракций белков в ткани через поврежденные гипоксией стенки микрососудов (синдром капиллярной утечки),
- потерей с раневым отделяемым (с последним связывают потери, составляющие 30% от общей концентрации альбуминов),
- потреблением при диссеминированном сосудистом свертывании,
- снижением синтеза белка, особенно альбуминов, в результате нарушения процессов дезаминирования и переаминирования,
- нарушением питания.

У здорового человека депо субстрата для энергии (в том числе анаэробного метаболизма) на 80% обеспечивается липидами. Таким образом, кажется очевидным, что для аварийного ответа при гиперметаболизме необходимо мобилизовать жиры. При стресс-ответе это обеспечивается увеличением уровня стрессовых гормонов (адреналина, норадреналина, кортизола, глюкагона). В то же время существует ряд факторов, ограничивающих выброс жира из депо:

- Увеличение содержания лактата стимулирует реэстерификацию жирных кислот. Это означает, что, несмотря на усиление липолиза, содержание жирных кислот, мобилизованных в плазму, не увеличивается.

- Снижение pH (ацидоз) блокирует липолиз, и этот процесс усиливается гипергликемией.
- Кроме того, для мобилизации жира из депо необходим адекватный периферический кровоток. Поскольку симпатическая стимуляция уменьшает периферический кровоток, это является дополнительным фактором, ограничивающим использования жира в энергетических целях.

В итоге все три эндогенных энергетических субстрата при тяжелом ССВО и СПОН становятся малодоступными. Ситуация осложняется снижением доставки и утилизации кислорода. Все эти факторы являются метаболической основой для формирования полиорганной недостаточности. Основной чертой всей совокупности изменений обмена веществ является сочетание чрезмерно высоких потребностей организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с развитием толерантности тканей к этим же субстратам.

Таким образом, глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ почти в два раза по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, избыточной продукцией CO<sub>2</sub>. Очевидно, что следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является возникновение не только органной и полиорганной дисфункции, но и белково-энергетической недостаточности с последующим истощением (кахексией). В то же время гиперметаболизм и простое голодание имеют принципиально различные функционально-биохимические характеристики (см. табл. 5).

**Таблица 5. Метаболические различия голодания и гиперметаболизма**

<b>Признак</b>	<b>Голодание</b>	<b>Гиперметаболизм</b>
Основной обмен	Заметно снижен	Повышен на 10-100%
Активация медиаторов	+	+++
Дыхательный коэффициент	0,7	0,8-0,85
Энергетические источники	Жиры/глюкоза	Жиры/глюкоза/протеины
Глюконеогенез	+	++
Потери азота с мочой	По мере адаптации в моче снижается уровень азота мочевины	Потери азота с мочой в 2-3 раза выше, чем при простом голодании
Катаболизм	-	+++

Признак	Голодание	Гиперметаболизм
Окисление аминокислот	+/-	+++
Кетонемия	+++	+
Гормональный фон	В начальной фазе повышение уровня гормонов стресса, затем их уровень снижается; понижен уровень инсулина	Заметное повышение уровней гормонов стресса и инсулина, повышение резистентности к инсулину
Скорость истощения	+	+++
Ответ на лечение	++++	+

Недостаточность питания, согласно определению Американского общества энтерального и парентерального питания (ASPEN), является «дисбалансом между потребностью в пищевых веществах и их поступлением в организм ребенка, следствием чего является накопительный дефицит энергии, белка и микронутриентов и, как результат, нарушение роста и развития ребенка, а также неблагоприятный исход ряда заболеваний» [29].

Традиционно нутритивную поддержку расценивали как дополнительную помощь для обеспечения энергетического материала в целях стабилизации пациента, находящегося в тяжелом состоянии. Ее проводили для коррекции массы тела, укрепления иммунитета и предотвращения метаболических осложнений.

С недавнего времени внимание стали акцентировать на нутритивной терапии, проводимой в целях ослабления метаболической реакции на стресс, предотвращения оксидативного повреждения клеток и достижения адекватной модуляции иммунного ответа. Нутритивная модуляция стрессовой реакции в критическом состоянии включает раннее энтеральное питание (ЭП), адекватное обеспечение макро- и микроэлементами и тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

Питание энтеральным путем является превентивной терапевтической стратегией, способной уменьшить тяжесть заболевания, частоту развития осложнений, длительность пребывания в ОИТ и позволяющей получить благоприятный клинический исход. Общество медицины неотложных состояний и Американское общество парентерального и энтерального питания при проведении нутритивной поддержки детей в критическом состоянии рекомендуют следующее [30]:

1. Традиционные методы исследования качества питания (содержание альбумина, преальбумина, антропометрия) в медицине неотложных

- состояний не приняты. Перед началом проведения питания необходимо определить величину утраты массы тела, уточнить объем нутритивной поддержки, осуществляемой до поступления в ОИТР, тяжесть заболевания, наличие сопутствующей патологии и оценить функционирование пищеварительной системы.
2. Нутритивную терапию в виде ЭП необходимо проводить пациентам в критическом состоянии, которые не способны самостоятельно питаться.
  3. Для больных, находящихся в критическом состоянии и нуждающихся в нутритивной поддержке, ЭП является более предпочтительным, чем парентеральное питание (ПП).
  4. Энтеральное питание должно быть начато в течение первых 24–48 часов после поступления в ОИТР. Цель его должна быть достигнута в течение 48–72 часов.
  5. При восстановлении гемодинамики (пациент нуждается в получении высоких доз препаратов катехоламина и/или большого объема жидкости или препаратов крови для обеспечения клеточной перфузии) ЭП должно быть отложено до полного восстановления сознания и/или достижения клинической стабильности.
  6. В ОИТР ЭП должно быть инициировано, независимо от наличия или отсутствия кишечных шумов и признаков пассажа газов по кишечнику или стула.
  7. В условиях ОИТР ЭП можно осуществлять с помощью как желудочного, так и тонкокишечного зонда. При высоком риске аспирации или неэффективности использования желудочного зонда питание следует проводить через тонкокишечный зонд.
  8. Частое появление остаточного объема в желудке также является основанием для перехода на питание с использованием тонкокишечного зонда.
  9. Нутритивная поддержка (стандартная терапия) не проводится, если в течение первых 7 суток после поступления в ОИТ раннее ЭП пациенту не показано или неэффективно. Для больных, у которых до поступления в ОИТ не было признаков недостатка белков или калорий, ПП необходимо начинать после 7 суток госпитализации (при невозможности ЭП).
  10. Если при госпитализации выявлен недостаток белка и нет возможности провести ЭП, в экстренном порядке начинают парентеральное питание (ПП).

11. При планировании обширного оперативного вмешательства на верхних отделах пищевого канала и отсутствии возможности осуществить ЭП проводят ПП в специфических условиях: если пациент неполноценно питался, ПП начинают за 5–7 дней до операции и продолжают в послеоперационный период.

12. В послеоперационный период ПП должно быть продлено на 5-7 дней, если ЭП нельзя восстановить. ПП в течение 5-7 дней может не дать ожидаемого эффекта или увеличить риск развития осложнений, поэтому его нужно начинать, если ожидаемая продолжительность лечения составляет не менее 7 дней.

Энергетическая поддержка обеспечивается в ранние сроки после поступления пациента в ОИТР за счет небелкового калоража. В первые сутки необходимо обеспечить поступление небелковой энергии в пределах 20-25% основного обмена, на вторые сутки – 40- 50%. К 72 часам рекомендуется обеспечить 75% основного обмена, в зависимости от возраста: новорождённым 36-39 ккал/кг в сутки; детям в возрасте от 1 до 11 месяцев – 38-45 ккал/кг в сутки; в возрасте 1-3 года – 30-34 ккал/кг в сутки; в возрасте 4-7 лет – 27-32 ккал/кг в сутки; старше 7 лет – 19-26 ккал/кг в сутки.

При стабилизации нормогликемии:

- Через 3-6 часов удержания нормогликемии начать аминокислотную поддержку из расчета 0,15-0,25 г белка на кг/сут;
- Через 3 часа спустя при нормогликемии – липиды: 1,5-2 г/кг/сут;
- Контроль и коррекция электролитов (К, Na, Са, Mg);
- Обеспечить введение витаминов и микроэлементов;
- Продолжать увеличивать подачу глюкозы, липидов каждые 6-12 часов до уровня 60-90% калорической потребности основного обмена;
- Контроль азотного баланса и коррекция дозы аминокислот.

При назначении растворов аминокислот необходимо соблюдать ряд условий:

Детям до 6 месяцев необходимо назначать аминокислотные смеси с дотацией таурина, обедненные фенилаланином и метионином (например, «Аминовен-инфант»). Для более старших детей дефицит фенилаланина нежелателен, можно использовать любую смесь с концентрацией аминокислот не менее 10%, содержащую все незаменимые аминокислоты. Для энергообеспечения аминокислот требуется 120 небелковых килокалорий на 1 г азота (6,25 г аминокислот). Для недоношенных новорождённых – 100 ккал на 1 г азота.

С целью снижения затрат энергии необходимо поддержание седации на уровне 3 балла по Рамсею или 4 балла по шкале «Висконсин», желательно избегать глубокой седации. **Не использовать пропофол и барбитураты!**

### **Заключение**

Несмотря на растущий объем знаний о патофизиологических процессах, приводящих к развитию синдрома полиорганной недостаточности, до настоящего времени не разработаны эффективные и надежные системы его прогнозирования, профилактические стратегии и методы интенсивной терапии.

Широкий спектр этиологических факторов СПОН, а также физиологические различия у детей разных возрастных групп еще больше усложняют разработку унифицированных стратегий лечения этого тяжелого патологического процесса, тем самым подтверждая классический постулат медицины – необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту.

## Литература

1. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network : Global epidemiology of pediatric severe sepsis : The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study / S.L. Weiss [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015, № 191. – P. 1147–1157.
2. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapy Study Investigators: New or progressive multiple organ dysfunction syndrome in pediatric severe sepsis: A sepsis phenotype with higher morbidity and mortality / Lin J.C. [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017, № 18. – P. 8–16.
3. Gourd, N. M. Multiple Organ Dysfunction Syndrome / N. M. Gourd & N. Nikitas // *Journal of Intensive Care Medicine.* – 2019. – P. 1-12.
4. Experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis: a narrative review / Zheng G. [al.] // *J Res Med Sci.* – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 185-195.
5. Necroptosis as a potential therapeutic target in multiple organ dysfunction syndrome / Y.L. Cui [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 34. – P. 56980-56990.
6. Rs1800625 in the receptor for advanced glycation end products gene predisposes to sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in patients with major trauma / Zeng L, Du J, Gu W, et al. // *Crit Care.* – 2015, № 19. – P. 1-6.
7. Yang, R. HMGB1 and histones play a significant role in inducing systemic inflammation and multiple organ dysfunctions in severe acute pancreatitis / R. Yang, J.Tenhunen, T I. Tonnessen // *Int J Inflamm.* - 2017.
8. Necroptosis as a potential therapeutic target in multiple organ dysfunction syndrome / Y.L. Cui [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 34. – P. 56980-56990.
9. Early changes within the lymphocyte population are associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients / J. Manson [et al.] // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – 176 p.
10. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS): Is It Preventable or Inevitable? / Ayman El-Menyar, Hassan Al Thani, El Rasheid Zakaria // *International Journal of Clinical Medicine.* - 2012, № 3. – P. 722-730.
11. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness / Klingensmith NJ, Coopersmith CM. // *Crit Care Clin.* – 2016. – Vol. 32, № 2. – P. 203-212.
12. Refining the Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome / S.L. Weiss [et al.] // *Pediatrics.* - 2022. - Vol. 149, Suppl. 1. – S.13-S22.

13. Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome / Watson R.S. [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18, № 3 suppl 1. - S4–S16.
14. Randomized Evaluation of Sedation Titration for Respiratory Failure (RESTORE) Study Investigators. Multiple organ dysfunction in children mechanically ventilated for acute respiratory failure / Weiss SL. [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. - Vol. 18, № 4. – P.319–329.
15. Pediatric Existing Data Analysis (PEDAL) Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Outcomes of day 1 multiple organ dysfunction syndrome in the PICU / K. Typpo [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* 2019; Vol.20, № 10. – P. 914–922.
16. A Multicenter Network Assessment of Three Inflammation Phenotypes in Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure / J. A. Carcillo [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2019. - Vol. 20, № 12. - P. 1137-1146.
17. Nguyen, T.C. Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure and Acute Kidney Injury / Nguyen T.C., Cruz MA, Carcillo JA. // *Crit Care Clin.* – 2015. - Vol.31, № 4. – P. 661-674.
18. Multiple Organ Dysfunction Syndrome / N.S. Kolovos [et al.]. - *Pediatric Critical Care.* – 2021. – P. 1085–1103.
19. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity / L. Zafrani [et al.] // *J Thromb Haemost.* - 2015. - Vol.13, № 3. – P. 380–389.
20. Immunoparalysis in Pediatric Critical Care / M. W. Hall [et al.] // *Pediatric Clinics of North America.* – 2017. - Vol.64, № 5. – P. 1089–1102.
21. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation / M. Noris, F. Mescia, G. Remuzzi // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. - Vol.8, № 11. – P. 622–633.
22. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry / J.T. Kielstein [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. - Vol.27, № 10. – P. 3807–3815.
23. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. / A.L. Lapeyraque [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. - Vol.364, № 26. – P. 2561–2563.
24. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. / H. Trachtman [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. - Vol.8, № 11. – P. 658–669.
25. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study / J. Menne [et al.] // *BMJ.* – 2012, № 345. S. e4565.

26. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study / K. Madach [et al.] // Crit Care. – 2010. - Vol.14, № 2. - R79.
27. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. / H. Wada [et al.] // J Thromb Haemost. – 2013, №11. – P. 761–767.
28. Бояринцев, В.В. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента : руководство для врачей / В.В. Бояринцев, М.А. Евсеев. — СПб. : Онли-Пресс, 2017. — 260 с., ил.
29. Defining pediatric malnutrition: A paradigm shifts towards etiology-related definitions / Mehta N.M. [et al.] // J Parenter Enteral Nutr. – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 460–481.
30. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient. - Pediatr Crit Care Med. – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 675–715.

Учебное издание

**Миронов Леонид Леонидович**  
**Кулагин Алексей Евгеньевич**  
**Волков Владимир Игоревич**

**СИНДРОМ  
ПОЛИОРГАННОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 03.11.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,56. Уч.- изд. л. 1,95. Тираж 120 экз. Заказ 8.

Издатель и полиграфическое исполнение –

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.