

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення*

УДК 617: 616-002-008-092.19]-092

DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11300

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ СИНДРОМУ СТІЙКОГО ЗАПАЛЕННЯ, ІМУНОСУПРЕСІЇ І КАТАБОЛІЗМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

© С. М. Чуклін, С. С. Чуклін, Г. В. Шершень

*Львівська обласна клінічна лікарня*

**РЕЗЮМЕ.** Завдяки прогресу в галузі інтенсивної терапії рівень виживання тяжкохворих пацієнтів різко покращився. На теперішній час багатьох пацієнтів виписують з відділень інтенсивної терапії. Проте у частини таких хворих розвивається хронічний критичний стан, який характеризується постійним слабким запаленням, пригніченням імунітету і м'язовим виснаженням. У 2012 році цей стан був описаний як синдром стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму, який може виникати після тяжкої травми і опіків, сепсису, некротичного панкреатиту.

**Мета** – висвітлення сучасних поглядів на механізми розвитку синдрому стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму.

**Матеріал і методи.** Пошук літературних джерел проводився за базою MEDLINE.

**Результати.** Розмноження мієлоїдних клітин-супресорів, дисрегуляція у вродженому і адаптивному імунітеті, розвиток саркопенії є основними патофізіологічними механізмами хронічного критичного стану після тяжких запальних процесів.

**Висновок.** Синдром стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму забезпечує пояснення основних патофізіологічних механізмів при хронічному критичному стані. Це є підґрунтям для визначення патогенетично спрямованого лікування, яке повинно бути багатомодальним і фокусуватися на перериванні циклу запалення/імуносупресії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічний критичний стан; запалення; імуносупресія; катаболізм.

**Вступ.** Після значного запального впливу (травма, сепсис, опіки, гострий панкреатит тощо) одночасно виникає запальна та імуносупресивна відповідь. Ранні випадки смерті від гострої поліорганної недостатності при цих станах на теперішній час знизилися завдяки успіхам сучасної інтенсивної терапії. Подальший перебіг захворювання у цих пацієнтів можливий найчастіше за двома основними шляхами: 1) хворі легко повертаються до імунного гомеостазу і швидко одужують; 2) пацієнти тривало знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), і в них виникає хронічне запалення, пригнічення адаптивного імунітету, триваючий катаболізм білка з кахектичним виснаженням, виникають рецидивні нозокоміальні інфекції. У цієї групи хворих розвивається так званий хронічний критичний стан (ХКС) за фенотипом «синдрому стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму» (ССЗІК), який вперше був описаний у 2012 році [1], багато хто з них не в змозі досягти функціональної незалежності, виписуються до закладів довготривалого перебування, мають надзвичайно низьку якість життя і, у кінцевому підсумку, повільно помирають.

**Мета** – висвітлення сучасних поглядів на механізми розвитку ССЗІК, використовуючи літературну базу MEDLINE.

### **Гранулопоез/мієлопоез**

У відповідь на сепсис або травму вивільнення цитокінів, хемокінів та адренергічна стимуляція викликають вивільнення гранулоцитів з кісткового мозку (КМ) і вторинних лімфоїдних органів та

переміщення їх до місця пошкодження/інфекції [2], таким чином залишаючи простір у КМ для розмноження гемопоетичних стовбурових клітин. Ця невідкладна активація відбувається через множинні надлишкові шляхи і механізми, включаючи ліганди, такі як фактори росту (наприклад, G/GM-SF – granulocyte/granulocyte macrophage-colony stimulating factor, FltL – Fms-like tyrosine kinase) і цитокіни (наприклад, інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-17), а також через мезенхімальні або імунні клітини [3]. Хоча багато хемокінів беруть участь у рекрутменті вроджених імунних клітин, одним із найважливіших є С-Х-С мотив ліганду 12 (CXCL12), також відомий як стромальний клітинний фактор 1 (SDF-1 – stromal cell-derived factor 1) [4]. У нормальних умовах високий рівень CXCL12 у КМ відіграє вирішальну роль у хемотаксисі та утриманні вроджених імунних клітин. Проте у відповідь на патогенний стимул концентрація CXCL12 у КМ швидко знижується і підвищений рівень спостерігається в місці інфекції або запалення [4]. Цей зворотний градієнт залежить від нейроендокринної відповіді на стрес і може слугувати первинним сигналом для масивного витікання клітин з КМ. Крім того, для інтегрованого набору специфічних лейкоцитів у певний час після сепсису або травми потрібні декілька хемокінів [5]. У найближчому періоді ніші КМ заповнюються мезенхімальними клітинами. Згодом відбувається швидке вивільнення білків, таких як FMS-подібний ліганд тирозинкінази-3 (Flt3L – FMS-like tyrosine kinase-3 ligand), який призводить до проліферації гематопоетичних стовбурових клі-

тин (HSCs – hematopoietic stem cells), головним чином короткочасного (ST-HSC – short-term) підтипу [6]. Таким чином, у гострому періоді після нападу значно збільшується кількість лінійно-негативних клітин KM, Sca-1 (stem cells antigen-1) позитивних, c-kit (stem cell factor receptor)-позитивних клітин, мультипотентних клітин-попередників (MPP – multipotent progenitor cell) 1 та MPP2 [7]. Цікаво, що розвиток MPPs диференціюється нерівномірно за мієлоїдною, лімфоїдною і еритроїдною популяціями. Навпаки, середовище цитокінів, присутніх під час інфікування або пошкодження тканин, призводить до мієлопоезу за рахунок еритропоезу і лімфопоезу [8]. Хоча концентрації колонієстимулювального фактора 1, ІЛ-3 та гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (G-CSF – granulocyte-colony stimulating factor) різко зростають, компенсаторна відповідь еритропоетину зменшується, і помітно пригнічується продукування ІЛ-7. Кінцевим результатом є переважна диференціація до мієлопоезу. Отже, KM складається з майже 95 % мієлоїдних клітин протягом декількох днів перебігу сепсису [9]. Нові стовбурові гемопоетичні клітини переважно диференціюються мієлоїдними шляхами до зрілих гранулоцитів, макрофагів і дендритних клітин. Надзвичайний мієлопоез також призводить до STAT3- (signal transducer and activator of transcription 3) і COX2 (cyclooxygenase-2)-опосередкованого розмноження гетерогенної популяції індукцибельних незрілих мієлоїдних клітин з імуносупресивними властивостями, названими мієлоїдними супресорними клітинами (МСК, MDSCs – myeloid-derived suppressor cells), які є широким спектром мієлоїдних клітин на різних етапах диференціації [10, 11]. Швидке руйнування і повторне заселення кісткового мозку гемопоетичними стовбуровими клітинами і незрілими мієлоїдними клітинами, як вродженими імунними ефекторними клітинами, відоме як «екстремний гранулопоез/мієлопоез» [12, 13]. Під час «екстремного гранулопоезу/мієлопоезу» МСК не дозрівають і передчасно вивільняються з КМ. Кількість зрілих мієлоїдних клітин паралельно зменшується. Надзвичайна мієлопоетична відповідь та розмноження МСК у пацієнтів із сепсисом і травмами на початку корисні для організму, забезпечуючи захист від раннього сильного запалення або вторинних інфекцій [14]. Крім того, МСК також відіграють важливу роль у збереженні вродженого імунітету та продукуванні медіаторів запалення, таких як оксид нітрогену (NO), реактивні види кисню (ROS – reactive oxygen species), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ ) [9]. Тому, на додаток до внеску до системного запалення, надзвичайний мієлопоез є також важливим для раннього і пізнього захисного імунітету при наявності

пригніченого адаптивного імунітету. Водночас, мієлопоез відбувається за рахунок лімфопоезу та еритропоезу, які пригнічуються, і виникають лімфопенія та анемія [15]. Крім того, лімфопенія при сепсисі настає через гострий апоптоз ефекторних Т і В-лімфоцитів [16], відбувається їх поляризація до Th2-клітин, а також розмножується популяція Т-регуляторних (Treg) клітин, а результуюча анемія загострюється шляхом обмеження гепсидин-опосередкованого заліза, яке мінімально реагує на застосування екзогенного заліза та еритропоетину [17].

МСК, як правило, поділяються на дві форми: моноцитарні та гранулоцитарні [18] на підставі клітинних поверхневих маркерів: гранулоцитарні МСК є CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>Ly6C<sup>low</sup>, а моноцитарні МСК є CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>Ly6C<sup>high</sup> [19]. Хоча ці незрілі мієлоїдні клітини мають кілька функцій, однією з основних є супресія Т-клітин. Імуносупресійна дія МСК виявляється кількома шляхами, які можуть залежати від підтипу [16]. По-перше, МСК секретують протизапальні цитокіни ІЛ-10 і TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta, трансформуючий фактор росту бета). Два з багатьох ефектів цих цитокінів – поляризація макрофагів до фенотипу II типу та збільшення кількості регуляторних Т-клітин. По-друге, МСК виснажують L-аргінін через підвищення синтезу аргінази 1 (ARG1 – arginase 1) та індукцибельної синтази оксиду нітрогену (iNOS – inducible nitric oxide synthase), яка антагонізує розмноження клона, погіршує внутрішньоклітинну сигналізацію та викликає апоптоз у Т-клітинах. По-третє, МСК продукують підвищені концентрації ROS, які, разом з NO, виробляють пероксинітриди. Потім вони нітрозилують кілька поверхневих білків і цистеїнів лімфоцитів, що призводить до зниження чутливості Т-клітин та зміни сигналізації ІЛ-2. Зокрема, нітрозилуванням МНС (major histocompatibility complex) молекул запобігає їх відповідній взаємодії з Т-клітинним рецептором (TCR – T cell receptor) і корецепторами, а також сприяє дисоціації TCR і розмноженню регуляторних Т-клітин [20]. Крім того, NO може перешкоджати стабільності мРНК ІЛ-2, тоді як ROS можуть супресувати функцію природних кілерів (NK – natural killer). Нарешті, прямий контакт МСК із CD40-рецепторами призводить до індукції регуляторних Т-клітин і до підвищення експресії на поверхні клітин PD-L1 (programmed death-ligand 1) і CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) [16].

Ці ефекторні, незрілі мієлоїдні клітини є також субоптимальними, оскільки вони мають знижену здатність до представлення антигену, експресії молекул адгезії та утворення позаклітинних пасток (extracellular traps), а також змінену модель експресії цитокінів та хемокінів [21]. У

хронічній моделі CLP (cecal ligation and puncture) мишей було показано, що через 7 днів після сепсису до 95 % клітин кісткового мозку є мієлоїдними клітинами, переважно незрілими та функціонально подібними до МСК [9]. Brudecki L. зі співавт. показали, що фенотип цих клітин розвивається з часом, а мієлоїдні клітини стають імунодепресивнішими [22]. Ці клітини не тільки пригнічують кістковий мозок, а й значно інфільтрують селезінку, лімфатичні вузли, ретикулоендотеліальні тканини (наприклад, легені та печінку), а також, ймовірно, скелетні м'язи і мозок [23].

Погані клінічні наслідки при сепсисі часто пов'язані з розмноженням МСК. Mathias B. зі співавт. [18] показали, що після тяжкого сепсису або септичного шоку МСК постійно збільшуються в кровообігу, переважно гранулоцитарні, транскрипційно унікальні та імуносупресивні по відношенню до Т-лімфоцитів. Постійні збільшені відсотки МСК у крові у цьому дослідженні асоціювалися з підвищенням внутрішньолікарняних інфекцій, збільшенням тривалості перебування у ВІТ, збільшенням смертності та поганим функціональним станом при виписуванні [18]. Uhel зі співавт. [24] підтвердили ці результати у хворих ВІТ. Хоча як моноцитарні, так і гранулоцитарні МСК були підвищені у цих пацієнтів і обидві ці клітинні популяції гальмували проліферацію Т-клітин, гранулоцитарні МСК були специфічніше збільшені у пацієнтів із сепсисом [24]. Показано, що гранулоцитарні МСК, які демонстрували високий рівень активності ARG1, мали високі рівні маркерів дегрануляції та, найголовніше, їх раннє розмноження передбачало розвиток нозокоміальних інфекцій у цих пацієнтів [24]. Інші автори підтвердили, що особи, які вижили при сепсисі, мають підвищений рівень МСК, а також частоту вторинних внутрішньолікарняних інфекцій [25].

Таким чином, ці дані підтверджують той факт, що тривале розширення МСК після тяжкого сепсису та септичного шоку сприяє наслідкам відповідно до фенотипу ССЗІК. Персистенція МСК, а не їх початкове розмноження, може сприяти виникненню ССЗІК.

#### **DAMPs і PAMPs**

Запалення починається з первинного розпізнавання «чужого» і /або «зміненого свого». Вони представляють собою загальні молекули, які характерні для цілих груп патогенних мікроорганізмів і життєво важливі для їх виживання (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), або молекули, які утворюються при пошкодженні власних клітин (damage-associated molecular patterns – DAMPs). PAMP – це пептиди або фрагменти ДНК, отримані від чужорідних патогенів у місці інфікування. DAMP пов'язані з гіалуроновими продуктами

ми, АТФ, аденозином, протеїном S100A, високо мобільним груповим білком B1 (HMGB1 – high-mobility group protein B1), гістонами, нуклеозидами і мітохондріальною або ядерною ДНК.

При ХКС існує постійна наявність у крові DAMP і/або PAMP [26], які можуть сприяти стійкому запаленню при ССЗІК [27]. Є два їх основні джерела: перше – внутрішньолікарняні інфекції та реактивація латентних вірусних інфекцій [28], друге джерело – пошкоджені органи і запальні клітини [29]. Нещодавні дослідження показують, що 61 % пацієнтів, які вижили при сепсисі, мають ХКС, переживають одну або декілька вторинних внутрішньолікарняних інфекцій, у порівнянні з 18 % осіб, які швидко видужали [30]. Walton A. зі співавт. повідомили, що у 100 % пацієнтів, які проводять 14 днів у ВІТ, спостерігається ефект вірусної реактивації [31]. Кілька досліджень довели, що деякі з DAMP, включаючи ядерну ДНК, HMGB1 і S100, значно підвищені у тих, хто вижив при сепсисі, особливо під час перебування у лікарні [32]. Було також показано, що HMGB1 знаходиться в крові на високому рівні вже через 1 годину після тяжкої травми [33]. Hauser C. і Otterbein L. [34] визначили, що при ушкодженні в кровообіг вивільнюються мітохондріальні DAMP (mitochondrial DAMPs – MTD), які створюють стан, що нагадує сепсис, і можуть бути ключовою ланкою між травмою, запаленням і синдромом системної запальної відповіді (SIRS – systemic inflammatory response syndrome).

У критичних хворих або травмованих пацієнтів у мезентеріальній лімфі було виявлено 477 білків, включаючи маркери гемолізу, компоненти позаклітинного матриксу, на додаток до класичних білків сироватки [35]. Післятравматичний гемоліз призводить до вивільнення гемоглобіну в позаклітинне середовище, де він перетворюється на окиснювально-відновну молекулу DAMP, яка може зв'язуватися з PAMP, запускатися передачею сигналу, опосередковану Toll-подібним рецептором і генерувати ROS, які потенційно впливають на вроджений імунітет [36]. У брижовій лімфі було визначено кілька маркерів пошкодження тканин і мітохондріальних білків, які свідчать про лізовані мітохондрії [35]. Циркулююча мітохондріальна ДНК і формілпептиди можуть опосередковувати органну дисфункцію через активацію поліморфноядерних нейтрофілів [34].

PAMP та DAMP можуть зв'язуватися з багатьма рецепторами розпізнавання патогенів (pathogen-recognition receptors – PRR) на поверхні вроджених імунних клітин [21]. Після цього активуються поширені та надмірні сигнальні шляхи імунітету у різних типах клітин, включаючи імунні, епітеліальні та ендотеліальні [21]. У свою чергу, збільшується

продукування про- і протизапальних цитокінів, реактивних форм кисню і нітрогену, а також збільшується виснаження тканини і апоптоз [21]. Основні класи PRRs включають Toll-подібні рецептори (TLRs – Toll-like receptors), лектинові рецептори С-типу (CLR – C-type lectin receptors), нуклеотид-зв'язуючі олігомеризаційні домен-подібні рецептори (NLRs – nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), геноподібні рецептори, індуковані ретиноевою кислотою (RLRs – retinoic acid-inducible gene-like receptors), рецептори для кінцевих продуктів глікації (RAGE – receptor for advanced glycation end products) [37]. Значна кількість, різноманітність та надлишковість цих рецепторів розпізнавання патогенів підкреслюють їх суттєву роль у захисному імунітеті організму.

Toll-подібні рецептори (TLRs) – найкраще вивчені PRR. TLR, розташовані на плазматичній мембрані, виявляють зовнішні мікробні компоненти і циркулюючі пошкоджуючі сигнали, такі як ліпополісахарид (ЛПС), фосфоліпіди, зимозан, флагелін (flagellin), пептидоглікан (peptidoglycan), S100A8/9 та ендогенні групи HMGB з дистресних клітин [38]. TLRs розташовані в цитоплазмі, проте виявляють вірусні або мікробні нуклеїнові кислоти, а також мітохондріальні нуклеїнові кислоти, асоційовані з пошкодженням клітин [38]. TLR відіграють провідну роль в ініціації вродженої імунної відповіді у співпраці з іншими PRRs через різноманітні та перехресні сигнальні шляхи [39]. У станах постійного запалення в імунних клітинах відбувається ряд геномних змін [40] і спостерігається значне зменшення експресії PRRs на клітинній поверхні вроджених імунних клітин [41]. У результаті основні низхідні сигнальні шляхи, які необхідні для активування цих клітин, такі як MyD88 (myeloid differentiation primary response gene (88)), p38 мітоген-активована протеїнкіназа (MAPK – mitogen-activated protein kinase) і NF-κB (Nuclear factor-κB), значно ослаблені [42]. Отже, істотні вроджені функції імунних клітин, включаючи ерадикацію патогенів, продукцію цитокінів, хемотаксис і представлення антигенів, значно знижуються [43]. Якщо клітини досягають цієї точки пригнічення і джерело запалення не повністю контролюється або виникає вторинне ушкодження, імунні клітини не можуть функціонувати належним чином. У результаті ефективний кліренс патогенів або ушкодженої тканини не відбувається, що схиляє організм до стійкого запалення.

Дисрегульоване гіперзапалення може призвести до появи багатьох симптомів, які спостерігаються на ранній стадії сепсису, включаючи дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові і подальший синдром поліорганної дисфункції, запалення-коагуляцію через аберантну активацію

тромбоцитів, периферійне розширення кровоносних судин, що приводить до зниження артеріального тиску, з наступною гіперперфузією нирок і нирковою недостатністю [44]. Нирка, ймовірно, є найважливішим органом, пов'язаним з довготривалим відновленням після сепсису. Пацієнти з гострим пошкодженням нирок (ГПН) мають більшу ймовірність розвитку сепсису [45], однак прогресування ГПН у хронічне захворювання нирок (ХЗН) є основним фактором, який продовжує органну дисфункцію при сепсисі, що призводить до ХКС і зниження виживання [1]. Під час сепсису некротичні каналцеві епітеліальні клітини та поліморфноядерні нейтрофіли (ПМН) вивільняють DAMPs, які активують PRR Toll-подібних рецепторів. Інші автори показали, що пацієнти із сепсисом та ГПН мають підвищений вміст DAMPs у сечі [46]. Крім того, досліджено, що в сечі хворих на сепсис існує надмірна експресія декількох рецепторів DAMP. Місцевий та системний вплив DAMPs призводить до секреції хемокінів паренхіматозними клітинами нирок і дендритними клітинами, що сприяє подальшій локальній ПМН-залежній запальній реакції [47], а також віддаленому системному впливу на інші органи [48]. На додаток до конститутивної експресії в епітеліальних клітинах ниркових каналців, TLR додатково підвищуються при ГПН шляхом епігенетичного ремоделювання, що призводить до збільшення продукування цитокінів у відповідь на ЛПС та ліпотьєхолєву кислоту, викликаючи нирковий «гіперреактивний» стан [49]. Під час сепсису та ХКС нирки також інфільтруються МСК, які мають окиснювальні та імуносупресивні властивості [18]. Кожен нефрон вибірково фільтрує невеликі молекули, такі як DAMP і патогенні антигени, і разом нирки фільтрують приблизно 180 л рідини на добу (увесь обсяг крові більше 30 разів щодобово) [50]. Таким чином, ниркові дендритні клітини і ниркові лімфатичні вузли піддаються впливу DAMPs, збудників та антигенів у крові більш ніж у 30 разів частіше, ніж будь-яка інша тканина.

#### **Клітинна відповідь**

Хоча як вроджені, так і адаптивні імунні клітини беруть участь у запальному каскаді з метою видалення патогенних агентів, вони також відіграють важливу і синергічну роль у розрешенні запальної відповіді та участі у відновленні тканин. Ця взаємодія між вродженою та адаптивною реакціями має вирішальне значення для створення ефективної імунної відповіді [51]. Активізація рецепторів розпізнавання патернів та передача сигналів забезпечують як неспецифічну, так і патоген-специфічну клітинну відповідь організму, щоб запобігти або усунути стресові фактори, такі як мікробна інфекція або пошкодження тканин [52]. У кано-

нічній відповіді на травму або інфекцію вивільнення місцевих тканинних факторів ініціює запалення. Ці медіатори запалення активують імунні клітини для залучення у місце пошкодження, видаляють джерело і потенційно генерують до нього довготривалу пам'ять. Як тільки джерело контролюється, запальна відповідь вщухає, як правило, через апоптоз імунних клітин. З іншого боку, надмірна або тривала запальна реакція може призвести до посилення локальної деструкції тканин і погіршення клітинних реакцій, що призводить до поганих клінічних результатів [53]. Ця відповідь також, як правило, пов'язана з раннім виснаженням лімфоцитів й інших імунних клітин, що призводить до глобальної імуносупресії [54]. У станах постійного запалення та пригнічення імунітету ступінь ушкодження є головною детермінантою запалення, що виникає [55]. Наприклад, при невеликій травмі або інфекції відбувається місцева активація запальної відповіді з усуненням клітинних уламків або ерадикацією збудника. При помірній і тяжкій травмі спостерігається посилене ураження тканин, що вимагає тривалої активації запальної відповіді. У цьому випадку запальна відповідь часто переважає і призводить до активізації системної відповіді. Ця дисфункціональна реакція пов'язана з мобілізацією лейкоцитів на периферію, дисрегульованим вивільненням про- та протизапальних цитокінів, судинним компромісом, дисбалансом факторів коагуляції та надмірним виробленням реактивних форм кисню [56]. Коли у пацієнтів розвивається системна відповідь на травму, це потенційно призводить до поліорганної недостатності і значно збільшує ризик смерті.

Стани, пов'язані з персистентним запаленням, як правило, асоціюються з помітним підвищенням рівня циркулюючих як про-, так і протизапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та ІЛ-10. У цих станах підвищені рівні цитокінів зберігаються в кровообігу довше, ніж у людей з ефективнішою імунною відповіддю [57]. У великому дослідженні пацієнтів із травмою рівень циркулюючих протизапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 повертався до базових показників протягом 7–14 днів, коли пацієнти отримували лише легку травму. Однак, у тяжче травмованих пацієнтів рівень цих цитокінів у крові залишався підвищеним протягом 28 днів [40]. Подібні спостереження відмічені у септичних хворих, завдяки чому запальна відповідь є вираженішою та тривалішою в осіб з тяжчим захворюванням [1]. Інші медіатори, які значно підвищені в умовах надмірного або стійкого запалення, – це індукцйбельна синтаза оксиду нітрогену (iNOS), яка призводить до підвищеного вивільнення NO, простагландини, глюкокортикоїди та катехоламіни [58]. Показано, що підвищений рівень кожного із цих медіаторів

безпосередньо викликає дисфункцію імунних клітин [59].

Лімфоцити, що піддаються апоптозу під час сепсису, також можуть служити для подальшого пригнічення імунних функцій за допомогою взаємодії з макрофагами, моноцитами або дендритними клітинами. Фагоцитарні клітини запускаються, щоб вивільнити протизапальні цитокіни, такі як ІЛ-10 і TGF- $\beta$ , при поглинанні апоптотичних клітин, що робить їх анергічними. Крім того, цей процес може викликати аберації на рівні транскрипції, запобігаючи виробленню прозапальних цитокінів, таким чином ще більше сприяючи імунному паралічу [60]. Імунна толерантність, викликана надмірною дією ендотоксину, може також мати серйозні наслідки для функціональності макрофагів. На додаток до надмірного вивільнення імуносупресивних медіаторів, ендотоксинотолерантні макрофаги мають відносно низький рівень HLA-DR на своїй поверхні, що призводить до відсутності презентації антигену [61]. Ще в 1980-х роках було визнано, що тяжка травма призводить до зниження експресії HLA-DR на моноцитах і пов'язана з підвищеним ризиком зараження в період відновлення, що призводить до пізніх ускладнень і смертності [62]. Ці результати були підтвержені в декількох наступних дослідженнях, які довели, що як сильніша початкова запальна реакція, так і неможливість відновлення експресії HLA-DR, передумовляють і прогнозують у пацієнтів з травмою подальший розвиток сепсису [63]. Тривале пригнічення експресії HLA-DR моноцитів також корелювало з гіршим результатом у пацієнтів із сепсисом [64]. Порушення роботи захисних імунних клітин першої лінії в поєднанні з вираженим апоптозом пов'язано з поганим наслідком сепсису [65]. Хоча моноцити крові та тканинний варіант моноцитів, відомий як макрофаги, є стереотипними вродженими імунними клітинами з ознаками імунної дисфункції після травми, було показано, що інші вроджені імунні клітини мають порушену активність, зокрема нейтрофіли, дендритні клітини та природні клітини-кілери [56]. Імуносупресивний фенотип цих вроджених імунних клітин виявляється зниженням фагоцитозу, зменшенням продукції цитокінів, зниженням цитотоксичної функції та загальною сприйнятливістю до апоптозу [66]. Під час сепсису циркулюючі нейтрофіли виявляють незрілий фенотип, що впливає на трансміграцію, адгезію, хемотаксис, окисну здатність і утворення позаклітинних пасток нейтрофілів (NET – *neutrophil extracellular traps*) [67]. Депресивні ефекторні функції змінюють антимікробний захист нейтрофілів і пов'язані з розвитком вторинних інфекцій *in vivo* і в клінічних умовах [68]. Це також стосується і до NK-клі-

тин, які сильно виснажуються під час сепсису. Дослідження на тваринах і людях показали, що НК-клітини, крім зменшення їх кількості, мають дефект цитотоксичної функції [69].

Інактивація моноцитів після операції, травми й інфекцій сприяє поширенню імунної дисфункції за рахунок зміни функції Т-лімфоцитів. Як відомо, сама лімфопенія виникає після тяжкої травми, а відсутність відновлення лімфоцитів, як відомо, впливає на виживання [70]. Крім зміни кількості лімфоцитів, циркулюючі ефекторні Т-лімфоцити також змінюються – від прозапального фенотипу Th1 до протизапального фенотипу Th2 [71]. Ця зміна фенотипу частково пояснюється пригніченням регуляторними Т-клітинами, які є важливими медіаторами продукції ІЛ-10 та TGF- $\beta$ . Порушення ефекторних Т-лімфоцитів після травми також призводить до зменшення продукції інтерферону гамма Th1-поляризованими клітинами [72]. Інтерферон- $\gamma$  виконує ключову функцію в стимулюванні посиленої презентації антигену і антипатогенної активності клітин вродженого імунітету [73]. Після великих операцій, хоча кількість ефекторних Т-клітин зменшується, кількість регуляторних Т-клітин залишається відносно незмінною [74]. Ці регуляторні Т-клітини експресують рецептор 1 запрограмованої смерті (PD-1 – receptor programmed death 1), який може діяти як негативний регулятор на інші імунні клітини, зокрема антиген-презентуючі клітини, що експресують ліганд 1 запрограмованої смерті (PD-L1 – programmed death ligand 1) [75]. Висока експресія PD-1 на Т-лімфоцитах корелює зі ступенем тяжкості захворювання після великої травми [76]. Крім Т-лімфоцитів, уражаються також В-лімфоцити, що призводить до порушення вироблення антитіл, а також до апоптозу [77]. Хоча запропоновані механізми імунної дисфункції, згадані тут, не є вичерпними та, ймовірно, включають складну та динамічну сукупність реакцій при запальній відповіді, стає все зрозумілішим, що травма та інфекція змінюють імунну систему. У хворих, в яких розвиваються більш непридатні фенотипи імунної дисфункції, існує більший ризик розвитку пізніх ускладнень.

### **М'язовий катаболізм**

Дослідження показують, що у пацієнтів із ХКС і ССЗІК спостерігається стійке слабке запалення і катаболізм [78]. Основною причиною цього є дія прозапальних цитокінів, яка призводить, у першу чергу, до втрати м'язової маси. Зростаюча кількість доказів свідчить про важливу роль прозапальних і катаболічних цитокінів у саркопенії [79], що включає ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 [80]. ІЛ-1 і ФНП – це фактори, що підтримують рекрутинг Т-клітин і розвиток специфічної імунної відповіді проти

антигенів [81]. Обидва активують взаємний синтез і стимулюють секрецію ІЛ-6 [82]. Хоча ці цитокіни найвище синтезуються при гострих станах, таких як сепсис, і активуються під час травми або після операції, вони також відіграють ключову роль при хронічних запальних захворюваннях, що призводить до втрати м'язових клітин та прискорення розпаду м'язового білка, що сприяє саркопенії [83].

Інтерлейкін-6 секретується у відповідь на інфекцію або пошкодження тканин безліччю клітин, таких як нейтрофіли, Т- і В-клітини, макрофаги та ендотеліальні клітини [84]. Прозапальні ефекти ІЛ-6 включають посилений рекрутмент і розмноження Т-клітин, стимуляцію вироблення антитіл В-клітинами, відміну диференціації Treg de novo і посилення транспорту лімфоцитів за рахунок підвищеного синтезу молекул клітинної адгезії, таких як ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1) і CCL-21 (C-C motif chemokine ligand 21) [84]. Окрім активізації функції імунної системи у відповідь на патогени, передача сигналів ІЛ-6 є частиною хронічного запалення слабкого ступеня, яке спостерігається при ССЗІК і бере участь у патогенезі саркопенії [85]. У фізіологічних умовах активність ІЛ-6 обмежена тривалістю ушкодження, тоді як хронічне запалення слабкого ступеня пов'язане з тривалим впливом ІЛ-6. Показано, що ІЛ-6 полегшує атрофію м'язів, пригнічуючи м'язовий анаболізм і енергетичний гомеостаз, а також може безпосередньо опосередковувати катаболізм м'язів [86]. Трансгенні миші із хронічною підвищеною експресією ІЛ-6 демонстрували помітну втрату м'язової маси, що збігалось з підвищеною активністю катепсину. Лікування цих мишей антитілами до рецепторів ІЛ-6 зменшувало згубний вплив ІЛ-6 на м'язи [87]. Проте єдиної дії ІЛ-6 недостатньо для того, щоб викликати втрату м'язів; натомість катаболічний ефект ІЛ-6 залежить від синергетичної взаємодії з іншими факторами, що опосередковують запальну реакцію [88]. Таким чином, опосередкований ІЛ-6 м'язовий катаболізм залежить від хронічного впливу ІЛ-6 і супутньої активності інших протизапальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$ . Водночас, м'язовий катаболізм може також підтримувати запалення.

Скелетна м'язова система є найбільшим, найбільшим резервом білка в організмі. Сепсис індукує катаболізм, що характеризується значною атрофією м'язів, яка відображає розпад міофібрилярних білків, зменшення синтезу білків, підвищену дисфункцію мітохондрій і вивільнення потенційних прозапальних продуктів розпаду з великої кількості мітохондрій міоцитів [89]. У довготривалому дослідженні показано, що атрофія м'язів викликає серйозну функціональну недостатність в осіб, які пережили ХКС [90].

Нова надзвичайна роль скелетних м'язів – це їх здатність регулювати запалення не тільки локально, а й системно. Підвищений катаболізм скелетних м'язів під час сепсису, через оксидативний клітинний апоптоз, викликаний пошкодженням або аутофагією, може стимулювати імунну відповідь через клітинні складові, що виділяються в кровообіг і діють як DAMP. Інфільтрація скелетної мускулатури популяціями мієлоїдних клітин, включаючи потенційно MCK, визнається при ушкодженні скелетних м'язів та сепсис-індукованій атрофії скелетних м'язів [91]. Фрагменти, такі як mtDNA, АТФ, TFAM (transcription factor A, mitochondrial), N-формільні пептиди, HMGB1, сукцинат та кардіоліпін, відомі як mitoDAMPs, можуть функціонувати як ендogenous аларми для поширення хронічного запалення [92]. Ці чинники, які можуть діяти системно, можуть виділятися під час руйнування скелетних м'язів або атрофії м'язів при ХКС. TFAM, один із потенційних алармінів, що виділяється при ушкодженні скелетних м'язів, має дивергентні локальні та системні функції [93]. Діючи локально всередині тканин, TFAM, зв'язуючись з D-петлею в mtDNA, є необхідним для підвищення регуляції реплікації mtDNA, що призводить до

збільшення числа копій mtDNA. Якщо mtDNA або TFAM виділяється в цитозоль або кровообіг, вони можуть активувати фактори TLR9 шляхів [94]. Тваринна модель індукованого сепсисом запалення серця показує, що принаймні частково шлях mtDNA-TLR9-RAGE залучається і активується, але може бути інгібований інгібітором TLR9 [94].

**Висновок.** Синдром стійкого запалення, імуносупресії і катаболізму забезпечує пояснення основних патофізіологічних механізмів при хронічному критичному стані. Він є частим довготерміновим наслідком сепсису, тяжких травм, опіків і некротичного панкреатиту. У пацієнтів із ССЗІК спостерігається тривалий підвищений синтез прозапальних цитокінів (у першу чергу ІЛ-6), вивільнення DAMP і PAMP, апоптоз Т-, В-клітин і дендритних клітин, виснаження Т-клітин, розмноження регуляторних Т-клітин і популяції мієлоїдних клітин-супресорів, перепрограмування антиген-презентуючих клітин, що призводить до зниження експресії HLA-DR і зменшення здатності продукувати прозапальні цитокіни. Це є підґрунтям для визначення патогенетичного лікування ССЗІК, яке повинно бути мультимодальним і фокусуватися на перериванні циклу запалення/імуносупресії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L. F. Gentile, A. G. Cuenca, P. A. Efron [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 72. – P. 1491–1501.
2. Kratoofil R. M. Monocyte conversion during inflammation and injury. Arterioscler / R. M. Kratoofil, P. Kubes, J. F. Deniset // Thromb. Vasc. Biol. – 2017. – Vol. 37. – P. 35–42.
3. Myelopoiesis in the context of innate immunity / I. Mitroulis, L. Kalafati, G. Hajishengallis, T. Chavakis // J. Innate Immun. – 2018. – Vol. 10. – P. 365–372.
4. De Filippo K. CXCR4, the master regulator of neutrophil trafficking in homeostasis and disease / K. De Filippo, S. M. Rankin // Eur. J. Clin. Invest. – 2018. – Vol. 48, Suppl. 2. – e12949.
5. David B. A. Exploring the complex role of chemokines and chemoattractants in vivo on leukocyte dynamics / B. A. David, P. Kubes // Immunol. Rev. – 2019. – Vol. 289. – P. 9–30.
6. Kazi J. U. FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3: From basic science to clinical implications / J. U. Kazi, L. Rönstrand // Physiol. Rev. – 2019. – Vol. 99. – P. 1433–1466.
7. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged / D. C. Nacionales, B. Szpila, R. Ungaro [et al.] // J. Immunol. – 2015. – Vol. 195. – P. 2396–2407.
8. Endotoxemia down-regulates bone marrow lymphopoiesis but stimulates myelopoiesis: the effect of G6PD deficiency / R. Chandra, E. Villanueva, E. Feketova [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2008. – Vol. 83. – P. 1541–1550.
9. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)/CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis / M. J. Delano, P. O. Scumpia, J. S. Weinstein [et al.] // J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 204. – P. 1463–1474.
10. Talmadge J. E. History of myeloid-derived suppressor cells / J. E. Talmadge, D. I. Gabrilovich // Nat. Rev. Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 739–752.
11. Goldszmid R. S. Host immune response to infection and cancer: Unexpected commonalities / R. S. Goldszmid, A. Dzutsev, G. Trinchieri // Cell Host Microbe. – 2014. – Vol. 15. – P. 295–305.
12. Manz M. G. Emergency granulopoiesis / M. G. Manz, S. Boettcher // Nat. Rev. Immunol. – 2014. – Vol. 14. – P. 302–314.
13. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome / J. C. Mira, S. C. Brakenridge, L. L. Moldawer, F. A. Moore // Crit. Care Clin. – 2017. – Vol. 33. – P. 245–258.
14. Esher S. K. Candida/Staphylococcal polymicrobial intra-abdominal infection: Pathogenesis and perspectives for a novel form of trained innate immunity / S. K. Esher, P. L. Jr. Fidel, M. C. Noverr // J. Fungi. – 2019. – Vol. 5. – E37.
15. Fraenkel P. G. Anemia of inflammation: a review / P. G. Fraenkel // Med. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 101. – P. 85–296.
16. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and ca-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

- tabolism syndrome / J. C. Mira, L. F. Gentile, B. J. Mathias [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 253–262.
17. Daily propranolol administration reduces persistent injury-associated anemia after severe trauma and chronic stress / I. G. Alamo, K. B. Kannan, L. E. Bible [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2017. – Vol. 82. – P. 714–721.
18. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock / B. Mathias, A. L. Delmas, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 265. – P. 827–834.
19. Lai D. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis / D. Lai, C. Qin, Q. Shu // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. Article ID 598654.
20. Lei G. S. Myeloid-derived suppressor cells impair alveolar macrophages through PD-1 receptor ligation during *Pneumocystis pneumonia* / G. S. Lei, C. Zhang, C. H. Lee // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83. – P. 572–582.
21. Sepsis and septic shock / R. S. Hotchkiss, L. L. Moldawer, S. M. Opal [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2016. – Vol. 2. – Article number: 16045.
22. Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response / L. Brudecki, D. A. Ferguson, C. E. McCall, M. El Gazzar // *Infect. Immun.* – 2012. – Vol. 80. – P. 2026–2034.
23. Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100A8/9 and arginase and suppress T cell function / P. R. Gielen, B. M. Schulte, E. D. Kers-Rebel [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2016. – Vol. 18. – P. 1253–1264.
24. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis / F. Uhel, I. Azzaoui, M. Gregoire [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196. – P. 315–327.
25. Schrijver I. T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis / I. T. Schrijver, C. Théroude, T. Roger // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Article 327.
26. Chronic critical illness: Application of what we know / M. D. Rosenthal, A. Y. Kamel, C. M. Rosenthal [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 33. – P. 39–45.
27. Danger in the Intensive Care Unit: DAMPs in critically ill patients / K. Timmermans, M. Kox, G. J. Scheffer, P. Pickkers // *Shock.* – 2016. – Vol. 45. – P. 108–116.
28. Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap? / J. A. Stortz, S. L. Raymond, J. C. Mira [et al.] // *ILAR J.* – 2017. – Vol. 58. – P. 90–105.
29. DAMPs activating innate immune responses in sepsis / J. W. Kang, S. J. Kim, H. I. Cho, S. M. Lee // *Ageing Res. Rev.* – 2015. – Vol. 24, Pt A. – P. 54–65.
30. Evidence for persistent immune suppression in patients WHO develop chronic critical illness after sepsis / J. A. Stortz, T. J. Murphy, S. L. Raymond [et al.] // *Shock.* – 2017. – Vol. 49. – P. 249–258.
31. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis / A. H. Walton, J. T. Muenzer, D. Rasche [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e98819.
32. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA are associated with clinical outcome in intra-abdominal infections caused by severe trauma. *Surg / Q. Hu, J. Ren, J. Wu [et al.] // Infect. (Larchmt).* – 2017. – Vol. 18. – P. 610–618.
33. HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans / E. D. Peltz, E. E. Moore, P. C. Eckels [et al.] // *Shock.* – 2009. – Vol. 32. – P. 17–22.
34. Hauser C. J. Danger signals from mitochondrial DAMPs in trauma and post-injury sepsis / C. J. Hauser, L. E. Otterbein // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2018. – Vol. 44. – P. 317–324.
35. Proteomic analysis of human mesenteric lymph / M Dzieciatkowska, M. V. Wohlaer, E. E. Moore [et al.] // *Shock.* – 2011. – Vol. 35. – P. 331–338.
36. Lee S. K. A perspective on the role of extracellular hemoglobin on the innate immune system / S. K. Lee, J. L. Ding // *DNA Cell Biol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 36–40.
37. Fischer S. Pattern recognition receptors and control of innate immunity: Role of nucleic acids / S. Fischer // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1203–1209.
38. Fitzgerald K. A. Toll-like Receptors and the Control of Immunity / K. A. Fitzgerald, J. C. Kagan // *Cell.* – 2020. – Vol. 180. – P. 1044–1066.
39. Tartey S. Pathogen recognition and toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells / S. Tartey, O. Takeuchi // *Int. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 36. – P. 57–73.
40. A genomic storm in critically injured humans / W. Xiao, M. N. Mindrinos, J. Seok [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208. – P. 2581–2590.
41. Nomellini V. Aging and impairment of innate immunity / V. Nomellini, C. R. Gomez, E. J. Kovacs // *Contrib. Microbiol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 188–205.
42. The effects of protein malnutrition on the TNF-RI and NF-kappaB expression via the TNF-alpha signaling pathway / D. C. de Oliveira, A. A. Hastreiter, A. S. Mello [et al.] // *Cytokine.* – 2014. – Vol. 69. – P. 218–225.
43. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction / Y. G. Ghnawa, M. Fish, A. Jennings [et al.] // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* – 2020. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 10–14.
44. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: a narrative review / Y. Wang, Y. Ouyang, B. Liu [et al.] // *Thromb. Res.* – 2018. – Vol. 166. – P. 28–36.
45. National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury / A. Bihorac, M. Brennan, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 2570–2583.
46. Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction / M. P. B. Jansen, W. P. Pulskens, L. M. Butter [et al.] // *Shock.* – 2017. – Vol. 49. – P. 301–310.
47. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4 / R. Allam, C. R. Scherbaum, M. N. Darisipudi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1375–1388.
48. Lelubre C. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis / C. Lelubre, J. L. Vincent // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 417–427.
49. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response / R. A. Zager, A. C. Johnson, S. Lund, S. Hanson // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – F. 546–556.
50. Tryggvason K. How does the kidney filter plasma? / K. Tryggvason, J. Wartiovaara // *Physiology.* – 2005. – Vol. 20. – P. 96–101.



51. The immune system regulation in sepsis: From innate to adaptive / Y. Qiu, G. W. Tu, M. J. Ju [et al.] // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 799–816.
52. The interplay between pattern recognition receptors and autophagy in inflammation / Y. Zhu, J. Deng, M. L. Nan [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 1209. – P. 79–108.
53. Bauer M. The cellular basis of organ failure in sepsis-signaling during damage and repair processes / M. Bauer, R. Wetzker // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* – 2020. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 4–9.
54. Immune cell phenotype and function in sepsis / T. Rimmelé, D. Payen, V. Cantaluppi [et al.] // *Shock.* – 2016. – Vol. 45. – P. 282–291.
55. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response / M. G. Jeschke, R. P. Mlcak, C. C. Finnerty [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11. Article number: R90.
56. Vourc'h M. Trauma-induced damage-associated molecular patterns-mediated remote organ injury and immunosuppression in the acutely ill patient / M. Vourc'h, A. Roquilly, K. Asehounne // *Front. Immunol.* – 2018. Vol. 9. – Article 1330.
57. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines / I. M. Rea, D. S. Gibson, V. McGilligan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Article 586.
58. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock / S. Lambden, B. C. Creagh-Brown, J. Hunt [et al.] // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – Article number: 174.
59. The role of neutrophils in severe sepsis / J. C. Alves-Filho, A. de Freitas, F. Spiller [et al.] // *Shock.* – 2008. – Vol. 30, Suppl. – 1. P. 3–9.
60. Precision Immunotherapy for Sepsis / A. M. Peters van Ton, M. Kox, W. F. Abdo, P. Pickkers // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Article 1926.
61. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis / Y. Zhuang, H. Peng, Y. Chen [et al.] // *Front. Biosci.* – 2017. – Vol. 22. – P. 1344–1354.
62. Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury / D. H. Livingston, S. H. Appel, S. R. Wellhausen [et al.] // *Arch. Surg.* – 1988. – Vol. 123. – P. 1309–1312.
63. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma / A. Gouel-Cheron, B. Allaouchiche, C. Guignant [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – e33095.
64. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock / G. Monneret, A. Lepape, N. Voirin [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1175–1183.
65. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis / M. E. Wakeley, C. C. Gray, S. F. Monaghan [et al.] // *Crit. Care Clin.* – 2020. – Vol. 36. – P. 69–88.
66. Venet F. Management of sepsis-induced immunosuppression / F. Venet, T. Rimmelé, G. Monneret // *Crit. Care Clin.* – 2018. – Vol. 34. – P. 97–106.
67. Kovach M. A. The function of neutrophils in sepsis / M. A. Kovach, T. J. Standiford // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 25. – P. 321–327.
68. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression / J. Demaret, F. Venet, A. Friggeri [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2015. – Vol. 98. – P. 1081–1090.
69. The biology of natural killer cells during sepsis / Y. Guo, N. K. Patil, L. Luan [et al.] // *Immunology.* – 2018. – Vol. 153. – P. 190–202.
70. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis / P. Hohlstein, H. Gussen, M. Bartneck [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – E353.
71. Early and dynamic alterations of Th2/Th1 in previously immunocompetent patients with community-acquired severe sepsis: a prospective observational study / M. Xue, J. Xie, L. Liu [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 17. – Article number: 57.
72. Depressed T cell-derived IFN-gamma following trauma-hemorrhage: a potential mechanism for diminished APC responses / C. R. Walz, S. Zedler, C. P. Schneider [et al.] // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 392. – P. 339–343.
73. Ni L. Interferon gamma in cancer immunotherapy / L. Ni, J. Lu // *Cancer Med.* – 2018. – Vol. 7. – P. 4509–4516.
74. Major surgical trauma differentially affects T-cells and APC / M. Albertsmeier, D. Quaiser, V. von Dossow-Hanfstingl [et al.] // *Innate Immun.* – 2015. – Vol. 21. – P. 55–64.
75. Pauken K. E. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer / K. E. Pauken, E. J. Wherry // *Trends Immunol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 265–276.
76. Trauma-induced long-term alterations of human T cells and monocytes-results of an explorative, cross-sectional study / S. Ruhrmann, E. Schneck, M. Markmann [et al.] // *Shock.* – 2020. – Vol. 53. – P. 35–42.
77. Chakraborty S. Complement after trauma: Suturing innate and adaptive immunity / S. Chakraborty, E. Karasu, M. Huber-Lang // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Article 2050.
78. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers / J. C. Mira, J. Cuschieri, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 1989–1996.
79. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia / R. A. Fielding, B. Vellas, W. J. Evans [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2011. – Vol. 12. – P. 249–256.
80. Powerful signals for weak muscles / A. Saini, S. Faulkner, N. Al-Shanti, C. Stewart // *Ageing Res. Rev.* – 2009. – Vol. 8. – P. 251–267.
81. Krüger K. The increasing importance of immune regulatory effects by physical activity / K. Krüger // *Dtsch. Z. Sportmed.* – 2017. – Vol. 68. – S. 277–279.
82. Sarcopenia / J. E. Morley, R. N. Baumgartner, R. Roubenoff [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 2001. – Vol. 137. – P. 231–243.
83. Sarcopenia – mechanisms and treatments / T. E. Jones, K. W. Stephenson, J. G. King [et al.] // *J. Geriatr. Phys. Ther.* – 2009. – Vol. 32. – P. 83–89.
84. Schaper F. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade / F. Schaper, S. Rose-John // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2015. – Vol. 26. – P. 475–487.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

85. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis / G. Bano, C. Trevisan, S. Carraro [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 96. – P. 10–15.
86. IL-6-induced skeletal muscle atrophy / F. Haddad, F. Zaldivar, D. M. Cooper, G. R. Adams // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 911–917.
87. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice / T. Tsujinaka, J. Fujita, C. Ebisui [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 244–249.
88. Sepsis in mice stimulates muscle proteolysis in the absence of IL-6 / A. Williams, J. J. Wang, L. Wang [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – R. 1983–1991.
89. Fueling inflammaging through mitochondrial dysfunction: mechanisms and molecular targets / A. Picca, A. M. S. Lezza, C. Leeuwenburgh [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – E933.
90. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms / J. Batt, C. C. dos Santos, J. I. Cameron, M. S. Herridge // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 238–246.
91. Volumetric muscle loss injury repair using in situ fibrin gel cast seeded with muscle-derived stem cells (MDSCs) / N. Matthias, S. D. Hunt, J. Wu [et al.] // *Stem Cell Res.* – 2018. – Vol. 27. – P. 65–73.
92. Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders / A. Picca, A. M. S. Lezza, C. Leeuwenburgh [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2018. – Vol. 21. – P. 350–359.
93. A comparison among the tissue-specific effects of aging and calorie restriction on TFAM amount and TFAM-binding activity to mtDNA in rat / A. Picca, V. Pesce, F. Fracasso [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840. – P. 2184–2191.
94. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model / X. Yao, D. Carlson, Y. Sun [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0139416.

REFERENCES

1. Gentile, L.F., Cuenca, A.G., Efron, P.A., Ang, D., Bihorac, A., McKinley, B.A., Moldawer, L.L., & Moore, F.A. (2012). Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(6), 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000
2. Kratoofil, R.M., Kubes, P., & Deniset, J.F. (2017). Monocyte conversion during inflammation and injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37 (1), 35-42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308198
3. Mitroulis, I., Kalafati L., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2018). Myelopoiesis in the context of innate immunity. *Journal of Innate Immunity*, 10 (5-6), 365-372. DOI: 10.1159/000489406
4. De Filippo, K., & Rankin, S.M. (2018). CXCR4, the master regulator of neutrophil trafficking in homeostasis and disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 48 (2), e12949. DOI: 10.1111/eci.12949
5. David, B.A., & Kubes, P. (2019). Exploring the complex role of chemokines and chemoattractants in vivo on leukocyte dynamics. *Immunological Reviews*, 289(1), 9-30. DOI: 10.1111/imr.12757
6. Kazi, J.U., & Rönstrand, L. (2019). FMS-like tyrosine kinase 3/FLT3: From basic science to clinical implications. *Physiological Reviews*, 99 (3), 1433-1466. DOI: 10.1152/physrev.00029.2018.
7. Nacionales, D.C., Szpila, B., Ungaro, R., Lopez, M.C., Zhang J., Gentile, L.F., Efron, P.A. (2015). A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged. *Journal of Immunology*, 195 (5), 2396-2407. DOI:10.4049/jimmunol.1500984
8. Chandra, R., Villanueva, E., Feketova, E., Machiedo, G.W., Hasko, G., DeGulch, E.A., & Spolarics, Z. (2008). Endotoxemia down-regulates bone marrow lymphopoiesis but stimulates myelopoiesis: the effect of G6PD deficiency. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(6), 1541-1550. DOI:10.1189/jlb.1207838
9. Delano, M.J., Scumpia, P.O., Weinstein, J.S., Coco, D., Nagaraj, S., Kelly-Scumpia, K.M., ... Moldawer, L.L. (2007). MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+) CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *Journal of Experimental Medicine*, 204 (6), 1463-1474. DOI:10.1084/jem.20062602
10. Talmadge, J.E., & Gabrilovich, D.I. (2013). History of myeloid-derived suppressor cells. *Nature Reviews Cancer*, 13 (10), 739-752. DOI: 10.1038/nrc3581
11. Goldszmid, R.S., Dzutsev, A., & Trinchieri, G. (2014). Host immune response to infection and cancer: Unexpected commonalities. *Cell Host & Microbe*, 15(3), 295-305. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.003
12. Manz, M.G., & Boettcher, S. (2014). Emergency granulopoiesis. *Nature Reviews Immunology*, 14 (5), 302-314. DOI: 10.1038/nri3660
13. Mira, J.C., Brakenridge, S.C., Moldawer, L.L., & Moore, F.A. (2017). Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Critical Care Clinics*, 33 (2), 245-258. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.001
14. Esher, S.K., Fidel, P.L. Jr., & Noverr, M.C. (2019). Candida/Staphylococcal polymicrobial intra-abdominal infection: Pathogenesis and perspectives for a novel form of trained innate immunity. *Journal of Fungi*, 5 (2), E37. DOI: 10.3390/jof5020037.
15. Fraenkel, P.G. (2017). Anemia of inflammation: a review. *Medical Clinics of North America*, 101 (2), 285-296. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005
16. Mira, J.C., Gentile, L.F., Mathias, B.J., Efron, P.A., Brakenridge, S.C., Mohr, A.M., ... Moldawer, L.L. (2017). Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Critical Care Medicine*, 45 (2), 253-262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074
17. Alamo, I.G., Kannan, K.B., Bible, L.E., Loftus, T.J., Ramos, H., Efron, P.A., & Mohr, A.M. (2017). Daily propranolol administration reduces persistent injury-associated anemia after severe trauma and chronic stress. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 82(6), 1100-1107. DOI: 10.1097/TA.0000000000001100

- nal of Trauma and Acute Care Surgery*, 82 (4), 714-721. DOI: 10.1097/TA.0000000000001374
18. Mathias, B., Delmas, A.L., Ozrazgat-Baslanti, T., Vanzant, E.L., Szpila, B.E., Mohr, A.M., ... the Sepsis, Critical Illness Research Center Investigators. (2017). Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Annals Surgery*, 265 (4), 827-834. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001783
19. Lai, D., Qin, C., & Shu, Q. (2014). Myeloid-derived suppressor cells in sepsis. *BioMed Research International*, 2014, 598654. DOI: 10.1155/2014/598654
20. Lei, G.S., Zhang, C., & Lee, C.H. (2015). Myeloid-derived suppressor cells impair alveolar macrophages through PD-1 receptor ligation during Pneumocystis pneumonia. *Infection and Immunity*, 83 (2), 572-582. DOI: 10.1128/IAI.02686-14
21. Hotchkiss, R.S., Moldawer, L.L., Opal, S.M., Reinhart, K., Turnbull, I.R., & Vincent J.L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45
22. Brudecki, L., Ferguson, D.A., McCall, C.E., & El Gazzar, M. (2012). Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response. *Infection and Immunity*, 80 (6), 2026-2034. DOI: 10.1128/IAI.00239-12
23. Gielen, P.R., Schulte, B.M., Kers-Rebel, E.D., Verrijp, K., Bossman, S.A., Ter Laan, M., ... Adema, G.J. (2016). Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100A8/9 and arginase and suppress T cell function. *Neuro-Oncology*, 18 (9), 1253-1264. DOI: 10.1093/neuonc/nov034
24. Uhel, F., Azaoui, I., Grégoire, M., Pangault, C., Du-long, J., Tadié, J.M., ... Tarte, K. (2017). Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196 (30), 315-327. DOI: 10.1164/rccm.201606-1143OC
25. Schrijver, I.T., Théroude, C., & Roger, T. (2019). Myeloid-derived suppressor cells in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 10, 327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327.
26. Rosenthal, M.D., Kamel, A.Y., Rosenthal, C.M., Brakenridge, S., Croft, C.A., & Moore, F.A. (2018). Chronic critical illness: Application of what we know. *Nutrition in Clinical Practice*, 33(1), 39-45. DOI: 10.1002/ncp.10024.
27. Timmermans, K., Kox, M., Scheffer, G.J., & Pickers, P. (2016). Danger in the Intensive Care Unit: DAMPs in critically ill patients. *Shock*, 45 (2), 108-116. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000506
28. Stortz, J.A., Raymond, S.L., Mira, J.C., Moldawer, L.L., Mohr, A.M., & Efron, P.A. (2017). Murine models of sepsis and trauma: can we bridge the gap? *ILAR Journal*, 58 (1), 90-105. DOI: 10.1093/ilar/ilx007
29. Kang, J.W., Kim, S.J., Cho, H.I., & Lee, S.M. (2015). DAMPs activating innate immune responses in sepsis. *Ageing Research Reviews*, 24(Pt A), 54-65. DOI: 10.1016/j.arr.2015.03.003
30. Stortz, J.A., Murphy, T.J., Raymond, S.L., Mira, J.C., Ungaro, R., Dirain, M.L., ... Brakenridge S.C. (2017). Evidence for persistent immune suppression in patients WHO develop chronic critical illness after sepsis. *Shock*, 49 (3), 249-258. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981
31. Walton, A.H., Muenzer, J.T., Rasche, D., Boomer, J.S., Sato, B., Brownstein, B.H., ... Hotchkiss, R.S. (2014). Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*, 9 (2), e98819. DOI: 10.1371/journal.pone.0098819
32. Hu, Q., Ren, J., Wu, J., Li, G., Wu, X., Liu, S., ... Li J. (2017). Elevated levels of plasma mitochondrial DNA are associated with clinical outcome in intra-abdominal infections caused by severe trauma. *Surgical Infections*, 18 (5), 610-618. DOI: 10.1089/sur.2016.276
33. Peltz, E.D., Moore, E.E., Eckels, P.C., Damle, S.S., Tsuruta, Y., Johnson, J.L., ... Abraham, E. (2009). HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock*, 32 (1), 17-22. DOI: 10.1097/shk.0b013e3181997173
34. Hauser, C.J., & Otterbein, L.E. (2018). Danger signals from mitochondrial DAMPs in trauma and post-injury sepsis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 44 (3), 317-324. DOI: 10.1007/s00068-018-0963-2.
35. Dzieciatkowska, M., Wohlauser, M.V., Moore, E.E., Damle, S., Peltz, E., Campsen, J., ... Hansen, K.C. (2011). Proteomic analysis of human mesenteric lymph. *Shock*, 35 (4), 331-338. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318206f654
36. Lee, S.K., & Ding, J.L. (2013). A perspective on the role of extracellular hemoglobin on the innate immune system. *DNA and Cell Biology*, 32 (2), 36-40. DOI: 10.1089/dna.2012.1897
37. Fischer, S. (2018). Pattern recognition receptors and control of innate immunity: Role of nucleic acids. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19 (15), 1203-1209. DOI: 10.2174/138920112804583087.
38. Fitzgerald, K.A., & Kagan, J.C. (2020). Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell*, 180 (6), 1044-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.041
39. Tartey, S., & Takeuchi, O. (2017). Pathogen recognition and toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells. *International Reviews of Immunology*, 36 (2), 57-73. DOI: 10.1080/08830185.2016.1261318
40. Xiao, W., Mindrinos, M.N., Seok, J., Cuschieri, J., Cuenca, A.G., Gao, H., ... Inflammation and host response to injury large-scale collaborative research program. (2011). A genomic storm in critically injured humans. *Journal of Experimental Medicine*, 208 (13), 2581-2590. DOI: 10.1084/jem.20111354
41. Nomellini, V., Gomez, C.R., & Kovacs, E.J. (2008). Aging and impairment of innate immunity. *Contribution to Microbiology*, 15, 188-205. DOI: 10.1159/000136358
42. de Oliveira, D.C., Hastreiter, A.A., Mello, A.S., de Oliveira Beltran, J.S., Oliveira Santos, E.W., Borelli, P., & Fock, R.A. (2014). The effects of protein malnutrition on the TNF-RI and NF-kappaB expression via the TNF-alpha signaling pathway. *Cytokine*, 69 (2), 218-225. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.06.004
43. Ghnewa, Y.G., Fish, M., Jennings, A., Carter, M.J., & Shankar-Hari, M. (2020). Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115 (1), 10-14. DOI: 10.1007/s00063-020-00683-2
44. Wang, Y., Ouyang, Y., Liu, B., Ma, X., & Ding R. (2018). Platelet activation and antiplatelet therapy in sep-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

- sis: a narrative review. *Thrombosis Research*, 166, 28-36. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.04.007
45. Bihorac, A., Brennan, M., Ozrazgat-Baslanti, T., Bozorgmehri, S., Efron, P.A., Moore, F.A., ... Hobson, C.E. (2013). National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, 41 (11), 2570-2583. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829860fc
46. Jansen, M.P.B., Pulskens, W.P., Butter, L.M., Florquin, S., Juffermans, N.P., Roelofs, J.J.T.H., & Leemans, J.C. (2017). Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction. *Shock*, 49 (3), 301-310. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000967
47. Allam, R., Scherbaum, C.R., Darisipudi, M.N., Mulla, S.R., Hägele, H., Lichtneker, J., ... Anders, H.J. (2012). Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23 (8), 1375-1388. DOI: 10.1681/ASN.2011111077
48. Lelubre, C., & Vincent, J.L. (2018). Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature Reviews Nephrology*, 14 (7), 417-427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7
49. Zager, R.A., Johnson, A.C., Lund, S., & Hanson, S. (2006). Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response. *American Journal Physiology – Renal Physiology*, 291 (3), 546-556. DOI: 10.1152/ajprenal.00072.2006
50. Tryggvason, K., & Wartiovaara, J. (2005). How does the kidney filter plasma? *Physiology*, 20, 96-101. DOI: 10.1152/physiol.00045.2004
51. Qiu, Y., Tu, G.W., Ju, M.J., Yang, C., & Luo, Z. (2019). The immune system regulation in sepsis: From innate to adaptive. *Current Protein and Peptide Science*, 20(8), 799-816. DOI: 10.2174/1389203720666190305164128
52. Zhu, Y., Deng, J., Nan, M.L., Zhang, J., Okeunle, A., Li, J.Y., ... Wang, P.H. (2019). The interplay between pattern recognition receptors and autophagy in inflammation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1209, 79-108. DOI: 10.1007/978-981-15-0606-2\_6
53. Bauer, M., & Wetzker, R. (2020). The cellular basis of organ failure in sepsis-signaling during damage and repair processes. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115 (1), 4-9. DOI: 10.1007/s00063-020-00673-4
54. Rimmelé, T., Payen, D., Cantaluppi, V., Marshall, J., Gomez, H., Gomez, A., ... Kellum, J.A. (2016). Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock*, 45(3), 282-291. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000495
55. Jeschke, M.G., Mlcak, R.P., Finnerty, C.C., Norbury, W.B., Gauglitz, G.G., Kulp, G.A., & Herndon, D.N. (2007). Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Critical Care*, 11(4), R90. DOI: 10.1186/cc6102
56. Vourc'h, M., Roquilly, A., & Asehnoune, K. (2018). Trauma-induced damage-associated molecular patterns-mediated remote organ injury and immunosuppression in the acutely ill patient. *Frontiers in Immunology*, 9, 1330. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01330
57. Rea, I.M., Gibson, D.S., McGilligan, V., McNerlan, S.E., Alexander, H.D., & Ross, O.A. (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9, 586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586
58. Lambden, S., Creagh-Brown, B.C., Hunt, J., Summers, C., & Forni, L.G. (2018). Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care*, 22(1), 174. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1
59. Alves-Filho, J.C., de Freitas, A., Spiller, F., Souto, F.O., & Cunha, F.Q. (2008). The role of neutrophils in severe sepsis. *Shock*, 30 (1), 3-9. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181818466
60. Peters van Ton, A.M., Kox, M., Abdo, W.F., & Pickkers, P. (2018). Precision Immunotherapy for Sepsis. *Frontiers in Immunology*, 9, 1926. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01926
61. Zhuang, Y., Peng, H., Chen, Y., Zhou, S., & Chen, Y. (2017). Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. *Frontiers in Bioscience*, 22, 1344-1354. DOI: 10.2741/4547
62. Livingston, D.H., Appel, S.H., Wellhausen, S.R., Sonnenfeld, G., & Polk, H.C. Jr. (1988). Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury. *Archives of Surgery*, 123 (11), 1309-1312. DOI: 10.1001/archsurg.1988.01400350023002
63. Gouel-Chéron, A., Allaouchiche, B., Guignant, C., Davin, F., Floccard, B., Monneret, G., & AzuRea Group. (2012). Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. *PLoS One*, 7 (3), e33095. DOI: 10.1371/journal.pone.0033095
64. Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N., Bohé, J., Venet, F., Debard, A.L., ... Vanhems, P. (2006). Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 32 (8), 1175-1183. DOI: 10.1007/s00134-006-0204-8
65. Wakeley, M.E., Gray, C.C., Monaghan, S.F., Hefernan, D.S., & Ayala, A. (2020). Check Point Inhibitors and Their Role in Immunosuppression in Sepsis. *Critical Care Clinics*, 36 (1), 69-88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006
66. Venet, F., Rimmelé, T., & Monneret, G. (2018). Management of sepsis-induced immunosuppression. *Critical Care Clinics*, 34 (1), 97-106. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.08.007.
67. Kovach, M.A., & Standiford, T.J. (2012). The function of neutrophils in sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 25 (3), 321-327. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3183283528c9b
68. Demaret, J., Venet, F., Friggeri, A., Cazalis, M.A., Plassais, J., Jallades, L., ... Monneret, G. (2015). Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression. *Journal of Leukocyte Biology*, 98 (6), 1081-1090. DOI: 10.1189/jlb.4A0415-168RR
69. Guo, Y., Patil, N.K., Luan, L., Bohannon, J.K., & Sherwood, E.R. (2018). The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology*, 153 (2), 190-202. DOI: 10.1111/imm.12854.
70. Hohlstein, P., Gussen, H., Bartneck, M., Warzecha, K.T., Roderburg, C., Buendgens, L., ... Tacke, F. (2019). Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis. *Journal of Clinical Medicine*, 8 (3), E353. DOI: 10.3390/jcm8030353
71. Xue, M., Xie, J., Liu, L., Huang, Y., Guo, F., Xu, J., ... Qiu, H. (2019). Early and dynamic alterations of Th2/Th1 in previously immunocompetent patients with community-acquired severe sepsis: a prospective observational study. *Journal of Translational Medicine*, 17 (1), 57. DOI: 10.1186/s12967-019-1811-9.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

72. Walz, C.R., Zedler, S., Schneider, C.P., Mayr, S., Loehe, F., Bruns, C.J., ... Angele, M.K. (2007). Depressed T cell-derived IFN-gamma following trauma-hemorrhage: a potential mechanism for diminished APC responses. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 392 (3), 339-343. DOI: 10.1007/s00423-007-0164-7
73. Ni, L., & Lu, J. (2018). Interferon gamma in cancer immunotherapy. *Cancer Medicine*, 7(9), 4509-4516. DOI: 10.1002/cam4.1700.
74. Albertsmeier, M., Quaiser, D., von Dossow-Hanfstringl, V., Winter, H., Faist, E., & Angele, M.K. (2015). Major surgical trauma differentially affects T-cells and APC. *Innate Immunity*, 21 (1), 55-64. DOI: 10.1177/1753425913516659
75. Pauken, K.E., & Wherry, E.J. (2015). Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends in Immunology*, 36 (4), 265-276. DOI: 10.1016/j.it.2015.02.008
76. Ruhrmann, S., Schneck, E., Markmann, M., Zink, J., Zajonz, T.S., Arens, C., ... Koch, C. (2020). Trauma-induced long-term alterations of human T cells and monocytes—results of an explorative, cross-sectional study. *Shock*, 53 (1), 35-42. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001358
77. Chakraborty, S., Karasu, E., & Huber-Lang, M. (2018). Complement after trauma: Suturing innate and adaptive immunity. *Frontiers in Immunology*, 9, 2050. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02050.
78. Mira, J.C., Cuschieri, J., Ozrazgat-Baslanti, T., Wang, Z., Ghita, G.L., Loftus, T.J., ... Brakenridge, S.C. (2017). The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers. *Critical Care Medicine*, 45 (12), 1989-1996. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002697
79. Fielding, R.A., Vellas, B., Evans, W.J., Bhasin, S., Morley, J.E., Newman, A.B., ... Zamboni M. (2011). Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of American Medical Association*, 305 (4), 249-256. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003
80. Saini, A., Faulkner, S., Al-Shanti, N., & Stewart, C. (2009). Powerful signals for weak muscles. *Ageing Research Reviews*, 8 (4), 251-267. DOI: 10.1016/j.arr.2009.02.001
81. Krüger, K. (2017). The increasing importance of immune regulatory effects by physical activity. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 68 (12), 277-279. DOI: 10.5960/dzsm.2017.308
82. Morley, J.E., Baumgartner, R.N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K.S. (2001). Sarcopenia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 137 (4), 231-243. DOI: 10.1067/mlc.2001.113504
83. Jones, T.E., Stephenson, K.W., King, J.G., Knight, K.R., Marshall, T.L., & Scott, W.B. (2009). Sarcopenia – mechanisms and treatments. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 32 (2), 83-89. PMID: 20039588
84. Schaper, F., & Rose-John, S. (2015). Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 26 (5), 475-487. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004
85. Bano, G., Trevisan, C., Carraro, S., Solmi, M., Luchini, C., Stubbs, B., ... Veronese, N. (2017). Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 96, 10-15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006
86. Haddad, F., Zaldivar, F., Cooper, D.M., & Adams, G.R. (2005). IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *Journal of Applied Physiology*, 98 (3), 911-917. DOI: 10.1152/jappphysiol.01026.2004
87. Tsujinaka, T., Fujita, J., Ebisui, C., Yano, M., Kominami, E., Suzuki, K., ... Monden, M. (1996). Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation*, 97 (1), 244-249. DOI: 10.1172/JCI118398
88. Williams A., Wang J.J., & Wang L. (1998). Sepsis in mice stimulates muscle proteolysis in the absence of IL-6. *Am. J. Physiol.*, 275, 1983-1991.
89. Picca, A., Lezza, A.M.S., Leeuwenburgh, C., Pesce, V., Calvani, R., Landi, F., ... Marzetti, E. (2017). Fueling inflammaging through mitochondrial dysfunction: mechanisms and molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (5), E933. DOI: 10.3390/ijms18050933
90. Batt, J., dos Santos, C.C., Cameron, J.I., & Herdridge, M.S. (2013). Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187 (3), 238-246. DOI 10.1164/rccm.201205-0954SO
91. Matthias, N., Hunt, S.D., Wu, J., Lo, J., Smith Callahan, L.A., Li, Y., ... Darabi R. (2018). Volumetric muscle loss injury repair using in situ fibrin gel cast seeded with muscle-derived stem cells (MDSCs). *Stem Cell Research*, 27, 65-73. DOI: 10.1016/j.scr.2018.01.008
92. Picca, A., Lezza, A.M.S., Leeuwenburgh, C., Pesce, V., Calvani, R., Bossola, M., ... Marzetti, E. (2018). Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders. *Rejuvenation Research*, 21 (4), 350-359. DOI: 10.1089/rej.2017.1989
93. Picca, A., Pesce, V., Fracasso, F., Joseph, A.M., Leeuwenburgh, C., & Lezza, A.M. (2014). A comparison among the tissue-specific effects of aging and calorie restriction on TFAM amount and TFAM-binding activity to mtDNA in rat. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840 (7), 2184-2191. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.004
94. Yao, X., Carlson, D., Sun, Y., Ma, L., Wolf, S.E., Minei, J.P., & Zang, Q.S. (2015). Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model. *PLoS One*, 10 (10), e0139416. DOI: 10.1371/journal.pone.0139416

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення*

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА УСТОЙЧИВОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИММУНОСУПРЕССИИ И КАТАБОЛИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**©С. Н. Чуклин, С. С. Чуклин, Г. В. Шершень**

*Львовская областная клиническая больница*

**РЕЗЮМЕ.** Благодаря прогрессу в области интенсивной терапии уровень выживания тяжелобольных пациентов резко улучшился. В настоящее время многих пациентов выписывают из отделений интенсивной терапии. Однако, у части таких больных развивается хроническое критическое состояние, которое характеризуется постоянным слабым воспалением, угнетением иммунитета и мышечным истощением. В 2012 году это состояние было описано как синдром устойчивого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, который может возникать после тяжелой травмы и ожогов, сепсиса, некротического панкреатита.

**Цель** – освещение современных взглядов на механизмы развития синдрома устойчивого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма.

**Материал и методы.** Поиск литературных источников проводился по базе MEDLINE.

**Результаты.** Размножение миелоидных клеток-супрессоров, дисрегуляция во врожденном и адаптивном иммунитете, развитие саркопении являются основными патофизиологическими механизмами хронического критического состояния после тяжелых воспалительных процессов.

**Вывод.** Синдром устойчивого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма обеспечивает объяснение основных патофизиологических механизмов при хроническом критическом состоянии. Это является основой для определения патогенетически направленного лечения, которое должно быть мультимодальным и фокусироваться на прерывании цикла воспаления / иммуносупрессии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническое критическое состояние; воспаление; иммуносупрессия; катаболизм.

## **PATHOPHYSIOLOGY OF PERSISTENT INFLAMMATION, IMMUNOSUPPRESSION AND CATABOLISM SYNDROME (LITERATURE REVIEW)**

**©S. M. Chuklin, S. S. Chuklin, G. V. Shershen**

*Lviv Regional Clinical Hospital*

**SUMMARY.** Due to advances in intensive care, the survival rate of critically ill patients has improved dramatically. Currently, many patients are discharged from intensive care units. However, in some of these patients a chronic critical illness develops, which is characterized by persistent low-grade inflammation, depression of immunity and muscle wasting. In 2012, this condition was described as a persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome, which can occur after severe trauma and burns, sepsis, necrotizing pancreatitis.

**The aim** – to define modern views on the mechanisms of development of persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome.

**Material and Methods.** The search for literature sources was carried out on the basis of MEDLINE.

**Results.** Expansion of myeloid-derived suppressor cells, deregulation in innate and adaptive immunity, the development of sarcopenia are the main pathophysiological mechanisms of chronic critical illness after severe inflammatory processes.

**Conclusion.** The persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome provides an explanation of the underlying pathophysiological mechanisms in chronic critical illness. This is the basis for determining pathogenetically targeted treatment, which should be multimodal and focus on interrupting the inflammation/immunosuppression cycle.

**KEY WORDS:** chronic critical illness; inflammation; immunosuppression; catabolism.

Отримано 11.05.2020