

## **Синдром стійкого запалення, імуносупресії та катаболізму в хірургії**

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

Львівська обласна клінічна лікарня

## **Syndrome of persistent inflammation, the immune suppression and catabolism in surgery**

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

Lviv Regional Clinical Hospital

Широке впровадження цілеспрямованої інтенсивної терапії, вдосконалення механізмів підтримки організму, протоколи допомоги у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) на підставі доказової медицини привели до суттєвого зменшення лікарняної смертності в хірургічних ВІТ, зокрема зменшення смертності від ранньої поліорганної недостатності (ПОН). У цьому контексті з'явився новий фенотип ПОН зі стійкою, але керованою органною дисфункцією, високим використанням ресурсів та випискою хворих у медичні заклади тривалого лікування. Цей новий фенотип ПОН тепер клінічно пов'язаний зі швидким зростанням частоти хронічних критичних станів (ХКС) у хірургічних хворих. Незважаючи на те що основні патофізіологічні механізми, які призводять до ХКС, ще докладно не описані, синдром стійкого запалення, імуносупресії та катаболізму (ССЗІК) може бути запропонований як механістична основа для пояснення збільшення кількості пацієнтів із ХКС.

### *Еволюція епідеміології переходу ПОН у ССЗІК*

Синдром ПОН з'явився у середині 1970-х років у ВІТ як результат передових технологій, які уможливили більшості пацієнтів пережити початковий критичний стан [1]. До початку 1980-х років його частота різко зросла, і це стало основною причиною смерті 80% хворих та їх тривалого перебування у ВІТ. Протягом наступних чотирьох десятиліть смертність поступово знижувалася завдяки досягненням у лікуванні критичних станів.

Епідеміологія ПОН залежить від великої кількості подій, що спричиняють органну або поліорганну дисфункцію. Найпоширенішими причинами ПОН є травми і сепсис [2, 3]. Ранні дослідження переконливо довели, що ПОН є наслідком неконтрольованого сепсису, який призводив до фульмінантної органної недостатності та ранньої смерті, причому первинним джерелом найчастіше була внутрішньочеревна інфекція – ВЧІ (IAI – intraabdominal infections) [1]. Як наслідок, дослідження на початку 1980-х років були зосереджені на профілактиці/лікуванні ВЧІ, що включало періопераційні антибіотики, кращу хірургічну техніку спеціально підготовленим хірургічним персоналом із травми, посилення використання інтервенційної радіології та комп'ютерного томографічного скану-

вання, ранне ентеральне харчування (РЕХ), і були ефективними у зниженні цієї надзвичайно фатальної фенотипічної експресії ПОН. При цьому РЕХ стало стандартом допомоги, незважаючи на те, що чіткого пояснення його корисних наслідків не було.

Проте у середині 1980-х років з'явилися повідомлення, що ПОН часто виникає після серйозних закритих травм, і у більшості постраждалих неможливо ідентифікувати місце інфікування [4]. Був популяризований термін «синдром сепсису» для опису пацієнта із септичними явищами, але без вогнища явної інфекції [5], і широко визнано, що ПОН могла б виникнути як після інфекційних, так і після неінфекційних захворювань внаслідок автодеструктивного процесу. Оскільки цей новий варіант ПОН був визнаний та краще зрозумілий, термін «синдром сепсису» був замінений на термін «синдром системної запальної відповіді» (SIRS – systemic inflammatory response syndrome).

Водночас епідеміологічні дослідження показали, що ПОН часто розвивається за бімодальним феноменом зі зниженням ранньої і зростанням пізньої смертності [6]. Рання ПОН виникала після першого жорсткого нападу – модель одного удару (one-hit model) або послідовних нападів, що посилювались – модель двох ударів (two-hit model), тоді як пізня ПОН прискорювалася вторинними нозокоміальними інфекціями [7]. Було запропоновано визначати це як «синдром компенсаторної протизапальної відповіді» (CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome), який настає за SIRS і ускладнює підвищену сприйнятливості до інфекції та бімодальний розподіл ПОН [8]. SIRS із наступним CARS пропонувався для опису патофізіології та бімодального розподілу ПОН. Поняття CARS спочатку базувалося на дослідженнях травми та сепсису, які продемонстрували, що рання прозапальна цитокінова відповідь супроводжувалася наступною проти-запальною, метою якої було відновлення імунологічного гомеостазу. Проте імунологи зосередили свої зусилля на дослідженні характеристик CARS та розширили його визначення, включивши численні дефекти в адаптивному імунітеті (головним чином пов'язаний з лімфоцитами) [9]. Вважалося, що рання ПОН, викликана SIRS, виникає внаслідок розширення вродженого імунітету (го-

ловним чином опосередкованого нейтрофілами), тоді як CARS встановлює стадію для пов'язаної з імуносупресією пізньої інфекційної ПОН [10].

Згідно із сучасними уявленнями травма і сепсис запускають одночасні протилежні реакції: прозапальний (SIRS) і протизапальний (CARS) процеси [11]. Органна дисфункція пов'язана з інтенсивністю та балансом між цими відповідями. Тяжкий SIRS, прозапальна дія внаслідок активування вродженої імунної системи, викликає ранню органну дисфункцію, тоді як рання протизапальна дія через пригнічення адаптивної імунної системи й апоптоз обмежує запалення і створює передумови для захисту від повторних негативних впливів і прискорення загоєння. Під час протидії незбалансованому запаленню стійка протизапальна дія призводить до синдрому тяжкої системної протизапальної відповіді, що створює тло для імунопаралічу, порушення загоєвання, інфекцій та пізньої органної дисфункції [10]. Це було підтверджено у дослідженні «Запалення та реакція організму на пошкодження» великомасштабної програми «Glue Grant», яке показало, що зміни в геномній експресії класичної запальної та протизапальної відповіді відбувалися одночасно [12].

Водночас фундаментальні зміни в допомозі хворим на підставі доказової медицини стали головним чинником покращення результатів лікування у ВІТ. Дві ініціативи мали помітний вплив на епідеміологію ПОН. Першою була спонсорована Національним інститутом здоров'я (NIH – National Institute of Health) США програма «Glue Grant», яка мала за мету характеризувати геномну відповідь на серйозну тупу травму. Для контролю за змішаними наслідками варіабельної допомоги була розроблена стандартна операційна процедура – СОП (SOP – standard operating procedure) для критичної допомоги. Протягом шестирічного періоду дослідження в результаті постійного моніторингу та покращення дотримання СОП лікарняна смертність у досліджуваній групі знизилася з 22 до 11% [13]. Друга велика ініціатива – «Ті, що вижили при сепсисі» (Surviving Sepsis Campaign). Її обґрунтування було засноване на визнанні того, що частота виникнення тяжкого сепсису у госпіталізованих хворих зростає; сепсис був і залишається станом, який потребує найдорожчого лікування в американських лікарнях; діагностика сепсису часто затримується; тяжкий сепсис часто виникає при невідповідній СОП [14]. Впровадження зазначеної ініціативи було тяжким процесом, але лікарняна смертність від тяжкого сепсису знизилася з вище 35 до менше 15% [15]. Внаслідок цього відбулася ще одна помітна зміна епідеміології ПОН. Початкова смертність у лікарнях суттєво зменшилася, а пізня смертність, пов'язана з ПОН, у значній кількості лікарень зникла [6, 16].

Проте у значній частині хворих із ПОН, яка вижила після тривалого лікування у ВІТ, став розвиватися ХКС, який характеризувався «стійким запаленням, імуносупресією та катаболізмом» [10]. На відміну від біомодальної парадигми, було визнано, що після тяжких гострих подій, таких як тяжка травма, опіки, панкреатит та сепсис, за-

палення збігається з імуносупресією та протизапаленням [17]. У деяких пацієнтів початкова надмірно міцна та дисфункціональна запальна відповідь призводить до траєкторії ранньої ПОН і фульмінантної смерті. На щастя, досягнення сучасної інтенсивної терапії та способи органної підтримки дозволяють лікарям виявляти та запобігати цій фатальній траєкторії. Якщо пацієнти не помирають від ранньої ПОН, можливий перебіг за одним із двох шляхів: пацієнт швидко відновлюється до імунологічного гомеостазу або імунологічна дисфункція персистує і призводить до ХКС, що характеризується стійкою органною дисфункцією, яка потребує ресурсів ВІТ упродовж понад 14 днів [18].

Термін «хронічний критичний стан» найчастіше використовується для опису стану пацієнтів (із сепсисом або інших), яким проводять складний курс інтенсивної терапії протягом більше 7 днів, які страждають від рецидивних інфекцій, органної дисфункції, недостатнього харчування, слабкості, когнітивних розладів і тривалої інституціоналізації; багато хто з них ніколи не досягає функціональної незалежності, а тривалість їхнього життя значно скорочується [19]. Більшість опублікованих описів клінічного фенотипу пацієнтів при ХКС базується на спостереженні за пацієнтами з первинною легеневою недостатністю та гострим респіраторним дистрес-синдромом. Ці дослідження, які відповідно використовують загальні описові терміни, такі як «синдром після інтенсивної терапії – PICS», «нейропатія критичних станів» та «слабкість, отримана у ВІТ», описують суттєве навантаження та стійкість функціонального дефіциту після тривалої дихальної недостатності та вентиляційної залежності [20].

На жаль, без консенсусного визначення ХКС порівняльна оцінка його походження була майже неможливою. Дослідницький інститут (Research Triangle Institute) США визначив ХКС у пацієнтів, які залишаються у ВІТ протягом 8 і більше діб і мають одну або декілька з п'яти ознак: тривала механічна вентиляція (більше 96 безперервних годин), трахеостомія, сепсис/тяжкі інфекції, тяжкі рани та поліорганна дисфункція [21].

У 2009 р. у США на пацієнтів, яких лікували у ВІТ і у яких розвинувся ХКС, було витрачено 20 мільярдів доларів [19]. Більшість цих пацієнтів (понад 60%) мали сепсис [19]. Лише 20% пацієнтів, яким встановлено діагноз ХКС, були виписані додому, більше 40% було переведено в лікарні довготривалого лікування, і близько 30% із них потім померли [19]. Більше третини цих пацієнтів були старше 65 років, і в довгостроковій перспективі мало хто повертався до функціональної незалежності (10%), а один рік прожили менше 50% [22]. Т. J. Iwashyna і співавтори показали, що на пацієнтів із ХКС, які становили лише 5% від числа хворих у ВІТ, припадало більше 30% ліжко-днів у ВІТ та більше 14% загальнолікарняних ліжко-днів, вони мали вищу смертність та їх рідше виписували додому, ніж інших хворих [23].

У пацієнтів із ХКС може розвинутися ССЗІК, коли існує постійна імуносупресія, наприклад, лімфопенія і запален-

ня, нейтрофілія, які пов'язані зі стійкою гострофазовою реакцією, наприклад високий рівень С-реактивного білка (СРБ) і низький преальбуміну, з тривалим білковим катаболізмом [18], що призводить до кахексії, поганого загоювання ран, появи пролежнів, підвищеної сприйнятливості до вторинних інфекцій [10]. Домінуючим фактором ризику для фенотипу ССЗІК є повторні запальні стани. Ці фактори сприяють поганим довгостроковим наслідкам після тяжких прозапальних подій, таких як травма, опіки або сепсис [24, 25]. Цей новий синдром не слід плутати з післяінтенсивним синдромом, під яким розуміють ряд станів, що спостерігаються у хворих, які вижили у ВІТ, незалежно від етіології [26]. Післяінтенсивний синдром визначається як нове ускладнення або погіршення фізичного (нервово-м'язова слабкість, набута у ВІТ), когнітивного (мислення та судження) або психічного стану, що виникає після критичної хвороби та зберігається після виписки із закладу невідкладної допомоги [27].

Пацієнт із ССЗІК – це пацієнт, госпіталізований у ВІТ після руйнівного пошкодження/інфікування, має значну ранню запальну та імуносупресивну відповідь, що згодом перетворюється на постійне ушкодження органа, постійне запалення та імуносупресію з подальшим зниженням м'язової маси тіла та поганим загоюванням ран. Це у свою чергу призводить до постійної втрати м'язової маси тіла та пропорційного зниження функціонального стану, низької якості життя та ймовірного перебування у лікарнях довготривалого лікування з великою ймовірністю смерті. У таких хворих часто виникають рецидиви сепсису, вони потребують повторної госпіталізації, погано піддаються реабілітації і часто повільно помирають [28, 29]. Наприклад, загальна смертність пацієнтів із тяжкими травмами за останні роки помітно знизилася завдяки застосуванню доказових та стандартних чинних протоколів догляду за ними [13]. Але, незважаючи на ці очевидні успіхи, аналіз популяційних, довгострокових результатів лікування хворих із травмами показав, що, хоча смертність пацієнтів після тяжких травм неухильно знижувалася протягом 13-річного періоду до менш як 5%, подальша трирічна смертність була майже у три рази більшою [30]. Крім того, старший вік та виписка до кваліфікованих медсестринських установ (у порівнянні з випискою додому або до реабілітаційного закладу) були найсильнішими предикторами довготермінової смертності [30]. Ці дані, ймовірно, відображають реальність зміни фенотипу пацієнта, включаючи пацієнтів, які живуть із супутніми захворюваннями, а також пов'язане з цим зростання віку та слабкості пацієнтів, які виживають при серйозних травмах.

Якщо довготермінові післятравматичні наслідки погані, то довготермінові наслідки, пов'язані із сепсисом, ще гірші. За даними комбінованого аналізу двох інтервенційних рандомізованих контрольованих досліджень після тяжкого сепсису або септичного шоку початкова 28-денна смертність становила приблизно 20%. Через 6 міс смертність зросла до майже 35% [31]. Ще більш вражаючими, ніж різниця між показниками короткотермінової та дов-

готермінової смертності, були виражені функціональні обмеження та ускладнення у пацієнтів, які пережили сепсис. Через 6 міс майже половина цих пацієнтів повідомила про значні труднощі з рухливістю, погану якість життя та неможливість самостійного перебування [31]. Ще одне проспективне когортне дослідження щодо 88 пацієнтів із тяжким сепсисом або септичним шоком показало, що рання (в межах першого тижня) стаціонарна смертність від рефрактерного шоку та ПОН становила менше 5%. Незважаючи на таке помітне поліпшення лікування, у 40% цих пацієнтів згодом розвинувся ХКС і вони були виписані у стаціонари довгострокового лікування, яке, як відомо, асоціюється з поганим прогнозом та різким показником смертності протягом 6 міс – майже 40% [18].

Це явище спостерігається і при інших хірургічних захворюваннях. Наприклад, у пацієнтів із тяжкими опіками спостерігали більш глибоку та тривалу гіперметаболічну та гіперзапальну відповідь протягом 3 років після пошкодження [32]. У порівнянні з пацієнтами, які вижили після сепсису та травм, пацієнти, які вижили після опіків, мають вищі показники довготермінової смертності, також у них більша частота психічних захворювань [33]. Крім того, ХКС був описаний після тяжкого гострого панкреатиту. N. Yang і співавтори [34] у хворих із тяжким гострим панкреатитом, які тривало перебували у ВІТ, спостерігали високу частоту ускладнень та ССЗІК, що було чинником ризику смерті після лікування у ВІТ та поганої якості життя цих пацієнтів.

Таким чином, покращення лікування критичних станів протягом останніх 20 років привело до еволюції фенотипу ПОН – від однієї з причин ранньої фульмінантної смерті до ХКС, який обумовлений, зокрема, і ССЗІК. У 2014 р. дослідники SCIRC (Sepsis and Critical Illness Research Center) ініціювали п'ятирічне проспективне когортне дослідження, щоб визначити епідеміологію, порушення імунітету та довгострокові результати сепсису, діагностованого у хірургічних хворих у ВІТ. Пацієнти були класифіковані за трьома клінічними показниками: рання смертність, швидке одужання і ХКС. Рання смертність була несподівано низькою – 4%. Швидко одужали 62% хворих із сепсисом (виписалися до 14-го дня перебування у ВІТ). Проте у 34% хворих розвинувся ХКС, і вони мали погані довгострокові результати. У групі пацієнтів із ХКС було продемонстровано наявність біомаркерів ССЗІК, що раніше підтверджували й інші дослідники [17, 35 – 37].

Хворі із ССЗІК можуть бути ідентифіковані за клінічними лабораторними показниками. Такий пацієнт відповідає ряду критеріїв. Він перебуває у ВІТ принаймні 10 днів і має стійке запалення, визначене за рівнем концентрації СРБ більше 150 мг/л і рівнем концентрації ретинол-зв'язуючого білка менше 10 мг/л, імуносупресію (число лімфоцитів менше  $0,8 \times 10^9$ /л), катаболічний стан (рівень альбуміну в сироватці крові менше 30 г/л), індекс зростання креатиніну менше 80%, втрату маси тіла більше 10% або індекс маси тіла (ІМТ) менше 18 кг/м<sup>2</sup> під час поточної госпіталізації [10]. Пізніше було визнано, що концентрація СРБ більше 50 мг/л також може бути відповідним мар-

кером [38]. Хоча ці клінічні маркери не є прямими ознаками запалення, імуносупресії або катаболізму білка, вони є показниками, які легко доступні у повсякденній практиці.

Проте ідентифікація катаболічного стану у пацієнтів може бути складною. Хоча ІМТ менше  $18 \text{ kg/m}^2$  є незаперечним критерієм незадовільного стану харчування, маса тіла пацієнта у ВІТ може щодня коливатися, наприклад, під впливом рідини, що вводиться та виводиться [39]. Рівень альбуміну (період напіврозпаду 14 – 20 днів) широко використовується для оцінки стану харчування пацієнтів. Але альбумін є негативним білком гострої фази, і, таким чином, його рівень знижується, коли пацієнт зазнає впливу фізіологічного стресу (наприклад, при інфекції, операції або травмі) [40]. Преальбумін також є негативним білком гострої фази, але з меншим періодом напіврозпаду (2 – 3 дні) і з меншим вмістом у тілі, що теоретично робить його надійнішим показником стану харчування. Проте преальбумін, ретинол–зв'язуючий білок і індекс зростання креатиніну найчастіше рутинно не визначають. Крім того, на рівні преальбуміну, ретинол–зв'язуючого білка й індекс зростання креатиніну дуже сильно впливають функція нирок, інфекція і травма [40].

СРБ фактично є гострофазовим білком, який підвищується внаслідок багатьох причин, включаючи запалення й ураження тканин [41]. Гострофазові білки виробляються в основному гепатоцитами в основному при стимуляції прозапальними цитокінами, такими як інтерлейкін–6. Оскільки взаємодія між прозапальними цитокінами та розширенням міелоїдних супресорів розглядається як ключовий механізм ССЗІК [16], вважається, що СРБ є маркером тривалого запалення при ССЗІК. При ССЗІК немає чіткого визначення відхилення рівня СРБ. Одуjuanня від хвороби часто можливе вже при незначно підвищеному рівні СРБ. Показано, що значення рівня СРБ більше  $30 \text{ г/л}$  на 14–й день захворювання може бути розумним критерієм діагностики ССЗІК [42]. Власне, СРБ сам може впливати на запалення, оскільки має як прозапальну, так і протизапальну дію [43]. Хоча СРБ розпізнає та усуває патогени та посилює кліренс некротичних та апоптотичних клітин [44], він також активує систему комплементу та індукуює прозапальні цитокіни та тканинний фактор із прозапальною дією [45]. Тому вважається, що СРБ погіршує пошкодження тканин у деяких клінічних випадках. Більше того, СРБ знижує синтез альбуміну в печінці [46]. Запалення, зумовлене прозапальними цитокінами, індукуює м'язове виснаження і кахексію [47]. Отже, підвищений рівень СРБ сам по собі може розглядатися як шкідливий і як ключовий фактор, що сприяє розвитку ССЗІК.

На кількість лімфоцитів теж можуть впливати травми та інфекції. Проте, хоча кількість лімфоцитів самостійно не може бути використана для ідентифікації ССЗІК, вона може бути корисним доповненням для ідентифікації пацієнтів із ССЗІК з найгіршими результатами [48].

#### *Патогенетичні механізми*

Виходячи з нової інформації, можна вважати основний патофізіологічний механізм при ССЗІК малоадаптивним самоу-

згодженим циклом стійкого запалення, що полягає у зниженні захисного імунітету організму, тривалому пошкодженні органів та його наслідках, втраті маси м'язів та їх функції, зміні «функції» кісткового мозку з переважаючим «надзвичайним мієлопоезом» і недостатністю адаптації метаболізму [17, 29].

Хибний цикл патофізіологічних змін виникає у багатьох пацієнтів із ССЗІК. Пошкодження органа, зокрема гостре пошкодження нирок та гостра дихальна недостатність, сприяють персистенції ССЗІК і навпаки через поширення стійкого запалення [49]. Важливо відзначити, що у цих пацієнтів спостерігається не лише стійке запалення, про що свідчать підвищені концентрації цитокинів у плазмі крові, а й збільшення вмісту імуносупресивних білків (sPD–L1 – soluble programmed cell death–1, інтерлейкіну–10) [18]. Гостре пошкодження нирок підвищує ймовірність їх хронічного захворювання, яке є катаболічним та запальним. У таких пацієнтів спостерігається втрата до 30% м'язової маси тіла протягом декількох тижнів [50]. Цей синдром також включає в себе інші органні системи, які історично не вважалися такими, що мають системні ефекти, такі як м'язи та кишечник, але тепер визнають, що вони значно впливають на системне запалення та імунну супресію [49].

Традиційно втрата м'язової тканини та кахексія, що часто спостерігаються при ХКС, розглядалися як макроендокринне та цитокинове пошкодження при стресі [51], а останні дослідження, проведені у таких пацієнтів, показали дефектний мітохондріальний біогенез при біопсії та некроз міоцитів, асоційований з інфільтрацією лейкоцитами [52]. Запалення, ймовірно, викликає безпосереднє мітохондріальне пошкодження у міоцитах скелетних м'язів, що у свою чергу вивільнює продукти розпаду, які посилюють постійне запалення [53].

У відповідь на сепсис або травму гранулоцити кісткового мозку мігрують з кісткового мозку до місця пошкодження/інфекції, що створює простір для диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин (HSC – hematopoietic stem cell) та репопуляції міелоїдних вроджених імунних ефекторних клітин – процесу, який називається «невідкладний мієлопоез» [54]. Розширення популяції міелоїдних клітин шкодить лімфопоезу та еритропоезу, сприяючи лімфопенії та анемії. Під час екстреного мієлопоезу блокується диференціювання незрілих міелоїдних клітин у зрілі вроджені імунні ефекторні клітини, що призводить до розширення гетерогенної популяції індукованих незрілих міелоїдних клітин з імуносупресивними і запальними властивостями, названих міелоїдними супресорними клітинами (MDSCs – myeloid–derived suppressor cells) [55]. Хоча вони відомі своєю адаптивною імуносупресивною функцією, MDSCs також відіграють важливу роль у збереженні вродженого імунітету та продукуванні медіаторів запалення, таких як оксид азоту, реактивні види кисню (ROS – reactive oxygen species), фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ ) [56]. Було показано, що надзвичайна мієлопоетична відповідь та розширення популяції MDSCs у пацієнтів із сепсисом та травмами ко-

рисні для організму, вони забезпечують захист від раннього сильного запалення або вторинних інфекцій [57]. Тому на доповнення до внеску до системного запалення надзвичайний мієлопоез є також важливим для раннього і пізнього захисного імунітету при наявності пригніченого адаптивного імунітету. Водночас доведено, що тривале розширення популяції MDSCs після тяжкого сепсису та септичного шоку супроводжується наслідками відповідно до фенотипу ССЗІК [58]. Їх хронічна персистенція асоціюється з поганими наслідками у пацієнтів із сепсисом [16], що продемонстрували В. Mathias і співавтори [58] і F. Uhel і співавтори [59]. Важливо відзначити, що ці MDSCs знижували проліферацію Т-лімфоцитів і зменшували вивільнення Th1- та Th2-цитокінів. Крім того, раннє або стійке розширення популяції MDSCs корелює з такими несприятливими результатами: раннє пов'язане з ранньою смертністю; стійке – з тривалим перебуванням у ВІТ; стійке також є сильним незалежним прогностичним чинником внутрішньолікарняних інфекцій та поганої якості життя після виписки з лікарні.

ХКС асоціюється з декількома стимулами та механізмами. При ССЗІК існує постійна наявність молекулярних патернів, пов'язаних з пошкодженням (DAMP – damage-associated molecular pattern), і/або асоційованих з патогенами (PAMP – pathogen-associated molecular pattern) [60]. Це фізіологічно в гострій фазі нападу, оскільки організм запрограмований на визначення специфічних сигналів небезпеки чи алармінів з мікробною інвазією або пошкодженням тканин [61]. Ці PAMP та DAMP можуть зв'язуватися з багатьма рецепторами, включаючи толл-подібні рецептори (TLRs – toll-like receptors), нуклеотид-зв'язуючий олігомеризаційний домен NOD-подібних рецепторів (NLRs – NOD-like receptors), і доповнювати (RIG)–подібні рецептори, індуковані геном ретиноевої кислоти, і маннозо-зв'язуючий лектин або рецептори скавенджера [61]. Після цього активуються поширені та надмірні сигнальні шляхи імунітету в різних типах клітин, включаючи імунні, епітеліальні та ендотеліальні [61]. У свою чергу збільшується продукування про- і протизапальних цитокінів, реактивних форм кисню та нітрогену, а також збільшується апоптоз [61]. Мієлоїдні (наприклад, нейтрофіли, макрофаги) і лімфоїдні клітини відповідно поповнюються (рекрутуються) з прямими і непрямими ефектами інфекції і пошкодження на ендотеліальні та паренхіматозні тканини, а також впливають на нервову систему і коагуляцію [61]. Загалом цей сценарій призводить до того, що хворий страждає від загальних імуносупресивних механізмів, включаючи, але не обмежуючись ними: розширення популяції мієлоїдних клітин, регуляторних Т-клітин (Treg) та макрофагів фенотипу M2; виснаження Т-клітин; зменшення функції дендритних клітин; вивільнення імуносупресивних медіаторів (зокрема, інтерлейкіну-10, TGF-β – Transforming growth factor beta); експресія інгібуючих лігандів на паренхіматозних клітинах [61].

Негайна та одночасна відповідь SIRS і CARS, або «цитокіновий шторм», є відповідною реакцією організму на

напад із наміром розпізнавання пошкодження або інфікування, а потім відновлення гомеостазу організму [12]. Проте наполегливість запалення, імуносупресії та катаболізму в організмі може бути дуже дисфункціональною. Спроможність лікаря компенсувати дисфункції органів у пацієнтів із критичним станом створює середовище, в якому пошкоджені органи та тканини підтримують низький ступінь безперервного прозапального стану [61]. Це, імовірно, відбувається через вивільнення DAMP та алармінів, які пов'язані з гіалуроновими продуктами, аденозинтрифосфатом, аденозином, протеїном S100A, високомобільним груповим білком B1 (HMGB1 – high-mobility group protein B1), гістонами, нуклеозидами і мітохондріальною або ядерною ДНК. Наслідки цього хронічного запалення роблять організм чутливим до опортуністичних інфекцій та вірусної реактивації, змінюють мікробіоту та часто потребують продовження інтенсивної терапії, такої як механічна вентиляція і катетеризація. Це у свою чергу зберігає хибний цикл, запобігаючи поверненню організму до гомеостазу в імунній, органічній та метаболічній функціях [61].

Ефекти стійкого запалення численні. Особливий інтерес викликає імунне середовище організму, яке аналогічне базальному постійному слабкому запаленню літньої людини, що сприяє імунному старінню (дисфункція вроджених та адаптивних імунних систем у старших людей) [62]. Лімфопенію спричиняють гострий апоптоз ефекторних Т- і В-лімфоцитів під час сепсису, а також зміщення гемопоетичних стовбурових клітин до мієлопоезу [16]. Серед лімфоцитів також превалює поляризація Th2, а також розширення популяції регуляторних Т-клітин. Виникає нейтрофілія, але ці ефекторні, незрілі мієлоїдні клітини є субоптимальними, оскільки вони мають знижену здатність до представлення антигена, експресії молекул адгезії та утворення позаклітинних пасток (extracellular traps), а також змінену модель експресії цито- та хемокинів [61]. Крім того, відбуваються зміна макрофагів на фенотип M2, а також апоптоз дендритних клітин [61] і збільшення кількості і супресивної здатності циркулюючих мієлоїдних супресорів [58].

Імуносупресія MDSCs виявляється кількома шляхами, які можуть залежати від підтипу [16]. По-перше, MDSCs секретують протизапальні цитокіни інтерлейкіну-10 та TGF-β. Два з багатьох ефектів цих цитокінів – поляризація макрофагів до фенотипу M2 та збільшення числа регуляторних Т-клітин. По-друге, MDSCs виснажують L-аргінін через аргіназу 1 (ARG1 – arginase 1) та індукцибельну синтазу оксиду нітрогену (iNOS – inducible nitric oxide synthase), яка антагонізує розширення клона, погіршує внутрішньоклітинну сигналізацію та викликає апоптоз у Т-клітинах. По-третє, MDSCs продукують підвищені рівні ROS, які разом з оксидом азоту (побічним продуктом iNOS) продукують пероксинітриди. Потім вони нітрозилюють кілька поверхневих білків і цистеїнів лімфоцитів, що призводить до зниження чутливості Т-клітин та зміни сигналізації інтерлейкіну-2. Крім того, оксид азоту мо-

же перешкоджати стабільності мРНК інтерлейкіну-2, тоді як ROS можуть супресувати функцію природних кілерів (NK – natural killer). Нарешті, прямий контакт MDSCs із CD40–рецепторами призводить до індукції регуляторних Т–клітин і підвищеного синтезу ліганду запрограмованої клітинної смерті 1 (PD–L1), тоді як інші інгібітори контрольної точки в MDSCs викликають апоптоз Т–клітин [16]. Крім того, хоча його зв'язок з MDSCs не був встановлений, хронічний вплив цих факторів, що беруть участь у ССЗІК, може викликати дефекти HSC, включаючи, але не обмежуючи їхню здатність повторно поповнюватись та диференціюватись [63].

#### Терапевтична стратегія

Дані, що підтверджують специфічні стратегії з лікування PICS, є рідкісними, а рекомендації обмежені оптимальним лікуванням у ВІТ, яке включає в себе доказові протоколи для лікування болю, седації та делірію, а також ранню та агресивну мобілізацію пацієнтів та фізіотерапію [64]. Післяопераційна терапія може включати реабілітаційні програми, адекватне лікування пацієнтів та посилення первинної медичної допомоги, а також у ВІТ.

Хоча доказів успішної медикаментозної чи імунomodуючої терапії при сепсисі все ще немає, у даний час проводяться дослідження багатьох методів лікування для поліпшення їх результатів у таких пацієнтів [16]: націлювання на надмірне запалення, імунну стимуляцію, введення стовбурових клітин та епігенетичні модифікації [65]. Також проводяться клінічні дослідження з використанням імунomodуючих препаратів, наприклад, блокада моноклональними антитілами шляху PDL–1 (<https://clinicaltrials.gov/NCT02960854>). Ці засоби показали хороший ефект у відновленні імунокomпетенції при кількох онкологічних захворюваннях, включаючи меланому, нирковоклітинну карциному та недрібноклітинний рак легень [66 – 68]. Оскільки при раку і сепсисі показані подібні імуносупресивні механізми [60], перенесення цих встановлених методів лікування на сепсис може мати подібні терапевтичні переваги, але потребує подальшого вивчення.

Оптимальних терапевтичних варіантів при ССЗІК для зворотного персистуючого катаболізму та мінімізації виснаження м'язів ще не визначено. Клінічні протоколи включають у себе ранню мобілізацію та фізичні вправи, а також адекватне та послідовне введення білкових і калорійних потреб з підсиленням аргініном та лейцином [69]. Дисфункції у використанні субстрату (а не справжній дефіцит) швидше за все є ключовим компонентом цього катаболічного стану, а це означає, що адекватне харчування та фізична реабілітація є, мабуть, недостатньою терапією. Зниження метаболічного і катаболічного навантаження через уведення таких препаратів, як пропранолол та оксандролон, має суттєву терапевтичну користь у дітей з опіками [70], але застосування їх у дорослих пацієнтів із ССЗІК потребує подальшого вивчення. Подальше уявлення про механізми, що стимулюють стійкий катаболізм, необхідні для напрацювання таргетної терапії, спрямованої

на зворотність або обмеження процесу виснаження м'язів, пов'язаного із ССЗІК, та покращення функціональних результатів у будь–яких майбутніх мультимодальних терапевтичних підходах.

#### Висновки

У пацієнтів із ССЗІК виникають періодичні запальні ускладнення, які призводять до частих повторних госпіталізацій та хірургічних процедур. Крім того, інфекційні ускладнення часто виникають внаслідок мультирезистентності до ліків мікроорганізмів. Таким чином, ССЗІК є значним навантаженням на пацієнта і лікарню, що потребує мультидисциплінарного підходу для зменшення кількості таких хворих.

Через складність і надмірність шляхів серйозного прозапального стану у людей малоймовірно, що монотерапія значно поліпшить результати лікування пацієнтів із ССЗІК. Подальше вивчення базових механізмів потребує додаткових досліджень, у тому числі додаткових геномних, епігенетичних та протеомічних аналізів, а також створення вдосконалених моделей ССЗІК на тваринах. Надія полягає в тому, що постійні клінічні випробування, тестування затверджених методів лікування інших захворювань (наприклад, інгібітори PD–L1, введення інтерлейкіну–7) забезпечать подальший розвиток. В ідеалі ці методи лікування безпосередньо впливатимуть на дисрегульований імунітет організму та запобігатимуть безпервному циклу ССЗІК.

#### Підтвердження

##### Фінансування.

**Внесок авторів.** Чуклін С. М. – первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С. С. – первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Шершень Г. В. – переклад літературних джерел, написання статті.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Згода на публікацію.** Всі автори прочитали і погодили остаточний варіант тексту.

#### References

1. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am.* 1995;75(2):257–77. doi: 10.1016/s0039–6109(16)46587–4.
2. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med.* 2019;92(4):629–40. PMID: 31866778.
3. Cole E, Gillespie S, Vulliamy P, Brohi K. Multiple organ dysfunction after trauma. *Br J Surg.* 2020;107(4):402–12. doi: 10.1002/bjs.11361.
4. Waydhas C, Nast–Kolb D, Jochum M, Trupka A, Lenk S, Fritz H, et al. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg.* 1992;127(4):460–7. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040106019.
5. Balk RA, Bone RC. The septic syndrome. Definition and clinical implications. *Crit Care Clin.* 1989;5(1):1–8. PMID: 2647221.

6. Sauaia A, Moore EE, Johnson JL, Chin TL, Banerjee A, Sperry JL, et al. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: Still resource intensive, morbid, and lethal. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(3):582–92. doi: 10.1097/TA.0000000000000147.
7. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma.* 1996;40(4):501–10. doi: 10.1097/00005373-199604000-00001.
8. Bone RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.* 1996;125(8):680–7. doi: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009.
9. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996;24(1):163–72. doi: 10.1097/00003246-199601000-00026.
10. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1491–501. doi: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
11. Moore FA, Moore EE. The evolving rationale for early enteral nutrition based on paradigms of multiple organ failure: a personal journey. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(3):297–304. doi: 10.1177/0884533609336604.
12. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 2011;208(13):2581–90. doi: 10.1084/jem.20111354.
13. Cuschieri J, Johnson JL, Sperry J, West MA, Moore EE, Minei JP, et al. Benchmarking outcomes in the critically injured trauma patient and the effect of implementing standard operating procedures. *Ann Surg.* 2012; 255(5):993–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824f1ebc.
14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
15. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1620–8. doi: 10.1007/s00134-015-3906-y.
16. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med.* 2017;45(2):253–62. doi:10.1097/CCM.0000000000002074.
17. Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, Mira JC, Ungaro R, Dirain ML, et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis. *Shock.* 2018;49(3):249–58. doi: 10.1097/SHK.0000000000000981.
18. Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, Loftus TJ, Ozrazgat Baslanti T, Wang Z, et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(2):342–9. doi: 10.1097/TA.0000000000001758.
19. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. ProVent Study Group I. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med.* 2015;43(2):282–7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000710.
20. Bryant SE, McNabb K. Postintensive Care Syndrome. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019;31(4):507–16. doi: 10.1016/j.cnc.2019.07.006.
21. Rose L, Istanbulian L, Allum L, Burry L, Dale C, Hart N, et al. Patient and Family Centered Actionable Processes of Care and Performance Measures for Persistent and Chronic Critical Illness: A Systematic Review. *Crit Care Explor.* 2019;1(4):e0005. doi: 10.1097/CCE.0000000000000005.
22. Marchioni A, Fantini R, Antenora F, Clini E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12):1341–9. doi: 10.1111/eci.12547.
23. Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, Bailey M, van Lint A, Chavan S, et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):566–73. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30098-4.
24. Callcut RA, Wakam G, Conroy AS, Kornblith LZ, Howard BM, Campion EM, et al. Discovering the truth about life after discharge: Long-term trauma-related mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(2):210–17. doi: 10.1097/TA.0000000000000930.
25. Loftus TJ, Mira JC, Ozrazgat-Baslanti T, Ghita GL, Wang Z, Stortz JA, et al. Sepsis and critical illness research center investigators: Protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015136. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015136.
26. Bienvenu OJ. What Do We Know About Preventing or Mitigating Postintensive Care Syndrome? *Crit Care Med.* 2019;47(11):1671–2. doi: 10.1097/CCM.0000000000003990.
27. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med.* 2017;5(2):90–2. doi: 10.1515/jtim-2016-0016.
28. Guirgis FW, Brakenridge S, Sutchu S, Khadpe JD, Robinson T, Westerbarger R, et al. The long-term burden of severe sepsis and septic shock: Sepsis recidivism and organ dysfunction. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(3):525–32. doi: 10.1097/TA.0000000000001135.
29. Mira JC, Cuschieri J, Ozrazgat-Baslanti T, Wang Z, Ghita GL, Loftus TJ, et al. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two-level one trauma centers. *Crit Care Med.* 2017;45(12):1989–96. doi: 10.1097/CCM.0000000000002697.
30. Davidson GH, Hamlat CA, Rivara FP, Koepsell TD, Jurkovich GJ, Arbabi S. Long-term survival of adult trauma patients. *JAMA.* 2011;305(10):1001–7. doi: 10.1001/jama.2011.259.
31. Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: Analyses of two international trials. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1461–7. doi: 10.1097/CCM.0000000000001658.
32. Masch JL, Bhutiani N, Bozeman MC. Feeding During Resuscitation After Burn Injury. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):666–71. doi: 10.1002/ncp.10400.
33. Mason SA, Nathens AB, Byrne JP, Ellis J, Fowler RA, Gonzalez A, et al. Association between burn injury and mental illness among burn survivors: A population-based, self-matched, longitudinal cohort study. *J Am Coll Surg.* 2017;225(4):516–24. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.004.
34. Yang N, Li B, Ye B, Ke L, Chen F, Lu G, et al. The long-term quality of life in patients with persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome after severe acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2017;42:101–6. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.013.
35. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Hollen MK, et al. Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and its implications for therapy. *Front Immunol.* 2018;9:595. doi: 10.3389/fimmu.2018.00595.
36. Loftus TJ, Mira JC, Stortz JA, Ozrazgat-Baslanti T, Ghita GL, Wang Z, et al. Persistent inflammation and anemia among critically ill septic patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(2):260–7. doi: 10.1097/TA.0000000000002147.
37. Rosenthal M, Gabrielli A, Moore F. The evolution of nutritional support in long term ICU patients: from multisystem organ failure to persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome. *Minerva Anestesiol.* 2016;82(1):84–96. PMID: 25697882.
38. Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Horiguchi H, Brakenridge SC, Gardner A, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:1511. doi: 10.3389/fimmu.2018.01511.
39. You JW, Lee SJ, Kim YE, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, et al. Association between weight change and clinical outcomes in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28(6):923–27. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.07.055.

40. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: Laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol. Rep.* 2016;4(4):272–80. doi: 10.1093/gastro/gow013.
41. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, et al. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth. Analg.* 2014;119(3):624–29. doi: 10.1213/ANE.0000000000000263.
42. Nakamura K, Ogura K, Nakano H, Naraba H, Takahashi Y, Sonoo T, et al. C-reactive protein clustering to clarify persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):437–43. doi: 10.1007/s00134-019-05851-3.
43. McFadyen JD, Zeller J, Potempa LA, Pietersz GA, Eisenhardt SU, Peter K. C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond. *Subcell Biochem.* 2020;94:499–520. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7\_20.
44. Ngwa DN, Agrawal A. Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection. *Front Immunol.* 2019;10:166. doi: 10.3389/fimmu.2019.00166.
45. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
46. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1635–41. doi: 10.1172/JCI113000
47. Prado BL, Qian Y. Anti-cytokines in the treatment of cancer cachexia. *Ann Palliat Med.* 2019;8(1):67–79. doi: 10.21037/apm.2018.07.06.
48. Hesselink L, Hoepelman RJ, Spijkerman R, de Groot MCH, van Wessem KJP, Koenderman L, et al. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) after Polytrauma: A Rare Syndrome with Major Consequences. *J Clin Med.* 2020;9(1):191. doi: 10.3390/jcm9010191.
49. Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism: Evolution of multiple organ dysfunction. *Surg Infect (Larchmt).* 2016;17(2):167–72. doi: 10.1089/sur.2015.184.
50. Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, Picard M, Herridge M, Correa J, et al. Mechanisms of chronic muscle wasting and dysfunction after an intensive care unit stay. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(7):821–30. doi:10.1164/rccm.201512-2344OC.
51. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg.* 2008;248(3):387–401. doi:10.1097/SLA.0b013e3181856241.
52. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310(15):1591–600. doi:10.1001/jama.2013.278481.
53. Picca A, Lezza AMS, Leeuwenburgh C, Pesce V, Calvani R, Bossola M, et al. Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders. *Rejuvenation Res.* 2018;21(4):350–9. doi: 10.1089/rej.2017.1989.
54. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):302–14. doi: 10.1038/nri3660.
55. Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(10):739–52. doi: 10.1038/nrc3581.
56. Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, Coco D, Nagaraj S, Kelly-Scumpia KM, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+) CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med.* 2007;204(6):1463–74. doi: 10.1084/jem.20062602.
57. Sander LE, Sackett SD, Dierssen U, Beraza N, Linke RP, Müller M, et al. Hepatic acute-phase proteins control innate immune responses during infection by promoting myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med.* 2010 Jul 5;207(7):1453–64. doi: 10.1084/jem.20091474.
58. Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, Vanzant EL, Szpila BE, Mohr AM, et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Ann Surg.* 2017; 265(4):827–34. doi:10.1097/SLA.0000000000001783.
59. Uhel F, Azzaoui I, Gregoire M, Pangault C, Dulong J, Tadie JM, et al. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(3):315–27. doi: 10.1164/rccm.201606-1143OC.
60. Hotchkiss RS, Moldawer LL. Parallels between cancer and infectious disease. *N Engl J Med.* 2014;371(4):380–3. doi: 10.1056/NEJMcibr1404664.
61. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
62. Nacionales DC, Szpila B, Ungaro R, Lopez MC, Zhang J, Gentile LF, et al. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged. *J Immunol.* 2015;195(5):2396–407. doi: 10.4049/jimmunol.1500984.
63. Zhang H, Rodriguez S, Wang L, Wang S, Serezani H, Kapur R, et al. Sepsis induces hematopoietic stem cell exhaustion and myelosuppression through distinct contributions of TRIF and MYD88. *Stem Cell Reports.* 2016;6(6):940–56. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.05.002.
64. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: A review. *JAMA.* 2018;319(1):62–75. doi: 10.1001/jama.2017.17687.
65. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(7):407–20. doi: 10.1038/nri.2017.36.
66. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
67. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803–13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
68. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123–35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
69. Rosenthal MD, Kamel AY, Rosenthal CM, Brakenridge S, Croft CA, Moore FA. Chronic critical illness: Application of what we know. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(1):39–45. doi: 10.1002/ncp.10024.
70. Chao T, Porter C, Herndon DN, Siopi A, Ideker H, Mlcak RP, et al. Propranolol and oxandrolone therapy accelerated muscle recovery in burned children. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(3):427–35. doi: 10.1249/MSS.0000000000001459.

Надійшла 12.12.2019