

Патогенетические механизмы органной дисфункции при тяжелой сочетанной травме

Г.В. Булава✉

Лаборатория клинической иммунологии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Булава Галина Владимировна, доктор медицинских наук, научный консультант лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: gbulava@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Тяжелая сочетанная травма на протяжении многих лет представляет собой большую демографическую и медицинскую проблему, являясь причиной высокой смертности трудоспособного населения. Одномоментное образование массива разрушенных тканей «запускает» системную воспалительную реакцию, которая на фоне травматического и геморрагического шока приводит к дисбалансу иммунной реактивности и предрасполагает к развитию септических осложнений. В обзоре представлены основные понятия о посттравматических реакциях и нарушениях баланса клеточных и гуморальных иммунных механизмов, приводящих к развитию осложнений.

Ключевые слова:

тяжелая сочетанная травма, острая кровопотеря, системная воспалительная реакция, цитокины, черепно-мозговая травма, микробиом

Ссылка для цитирования

Булава Г.В. Патогенетические механизмы органной дисфункции при тяжелой сочетанной травме. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2023;12(1):92–98. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-92-98>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
ВИЧ/СПИД — вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
мтДНК — митохондриальная ДНК
ИЛ (IL) — интерлейкин
микроРНК — молекулы микрорибонуклеиновой кислоты

НФ — нейтрофилы
ПСА — полисахарид А
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
ФНО- α (*TNF- α*) — фактор некроза опухоли α
ЧМТ — черепно-мозговая травма
T-reg — регуляторные Т-лимфоциты

Тяжелая травма — одна из главных причин смертности населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, на травмы приходится 10% смертей и 16% инвалидности во всем мире — значительно больше, чем на малярию, туберкулез и ВИЧ/СПИД вместе взятые [1]. Доля смертей, вызванных травмами, продолжает расти, и по относительно недавним прогнозам, к 2020 году только дорожно-транспортные происшествия должны были стать пятой по величине причиной смерти и инвалидности [2].

В этом обзоре будут представлены основные понятия о посттравматической реакции и описаны некоторые события врожденного иммунитета, реализуемые в ранние сроки после тяжелой сочетанной травмы (политравмы), а также нарушения иммунных защитных механизмов, приводящих к развитию септических осложнений.

Системная реакция на тяжелую травму включает взаимодействие между иммунной, эндокринной, нервной системами и коагуляционно-литической системой, усугубляя начальное повреждение, вызванное гипоперфузией (шоком) и реперфузией. Эндотелий,

активированный воздействием воспалительных цитокинов, становится более пористым, позволяя медиаторам повреждения тканей получать доступ в межклеточное пространство. Нарушение макро- (таких как кожа) и микрорбарьеров (таких как клеточные мембраны) вызывает мгновенную активацию врожденного иммунитета. Последующая комплексная реакция, направленная на ограничение дальнейшего повреждения и стимулирование заживления, также является основным провоцирующим фактором развития осложнений и смертельного исхода после травмы [3–6].

На ранних стадиях после травмы причиной гибели пострадавших является тяжелое повреждение нескольких жизненно важных органов, гипоксия и гиповолемия в результате массивной острой кровопотери и травма головы с повреждениями структур мозга. При этом неконтролируемое кровотечение — основная причина смерти. Первый час после серьезной травмы с массивным кровотечением, безусловно, является решающим периодом в оказании жизнесохраняющей помощи [7, 8]. Геморрагический шок ведет к гипоперфузии тканей и физиологическим изменениям,

которые в конечном итоге приводят к дисфункции органов и смерти. Следовательно, мероприятия по борьбе с повреждениями должны быть прежде всего направлены на остановку массивного кровотечения [9]. Несмотря на различия в протоколах восполнения кровопотери, большинство из них рекомендует использование эритроцитарного концентрата, свежзамороженной плазмы в соотношении 1:1, затем тромбоцитов и криопреципитата [10]. Но известно, что в результате хранения нормальные гладкие легко деформируемые и изгибающиеся дисковидные эритроциты, легко проходящие через микрососуды, изменяются до сфероэритроцитов — клеток сферической формы с выступами, которые являются жесткими и с большей вероятностью прилипают к эндотелию капилляров [11, 12]. Высвобождающиеся при хранении микрочастицы — фрагменты клеточной мембраны и гемоглобина субмикронного размера — являются теми компонентами повреждения, которые стимулируют воспаление и поглощают оксид азота, регулирующий многие процессы в организме, включая расслабление гладких мышц стенок сосудов. В результате не происходит вазодилатации и увеличения кровотока [13]. Следует отметить, что в последние годы возвращается интерес к восполнению острой кровопотери цельной кровью. Показано, что переливание цельной крови, а не ее компонентов, обеспечивало лучшую выживаемость у взрослых пациентов с травмами по сравнению с пациентами, которым кровопотеря была восполнена компонентами крови [14].

Однако остановка кровотечения и восстановление кровяного давления не являются гарантией того, что опасность миновала. Причиной смерти двух третей пациентов, умерших после серьезной травмы, является не обескровливание, а последствия системной воспалительной реакции, вызванной травмой, которая включает острый, неспецифический иммунный ответ, связанный впоследствии, как это ни парадоксально, со снижением устойчивости к инфекции, что приводит к сепсису и дальнейшей активации деструктивной воспалительной реакции [3]. Присоединение инфекции, ишемия/реперфузия или операции могут еще больше усилить провоспалительный иммунный ответ, который определяется как синдром системного воспалительного ответа (ССВО). При дисбалансе механизмов, регулирующих активность воспаления, могут повреждаться и разрушаться ткани в органах, не затронутых первоначальной травмой, с последующим развитием полиорганной дисфункции и септических осложнений, что коррелирует с высокой летальностью в более поздние сроки после травмы [15–17].

ССВО начинается в течение 13 минут после серьезной травмы и является воспалительной реакцией на потерю крови и повреждение тканей, а не на инфекцию. Системный ответ возникает в результате высвобождения эндогенных факторов, называемых молекулярными паттернами, связанными с повреждением тканей (*DAMP*) [18, 19]. Они секретируются активированными иммунными клетками, такими как нейтрофилы и тканевые макрофаги [20–23]. Эндогенные молекулы *DAMP* при разрушении местных барьеров воспринимаются системами комплемента и коагуляции и индуцируют активацию иммунных клеток, что приводит к мгновенному клеточному иммунному ответу. В идеале сбалансированная провоспалительная и противовоспалительная реакция приводит к быстрому очищению от клеточного «мусора» и индукции эффективного восстановления и регенерации тканей

[24]. Однако часто этот баланс нарушается, что и ведет к развитию ранней (асептической) или поздней (септической) полиорганной дисфункции.

Пептиды и митохондриальная ДНК (мтДНК), высвобождающиеся при повреждении или некрозе клеток и тканей, вызывают особенно сильную реакцию иммунной системы. На сегодняшний день большая часть исследований митохондрий сосредоточена на их роли в качестве клеточных органелл, ответственных за выработку энергии, синтез белка, катаболизм и гибель клеток [25, 26]. Однако исследования последних лет показали, что компоненты митохондрий из клеток, поврежденных в результате травмы, являются ключевым компонентом для развития ССВО в асептических условиях [27, 28]. Примеры известных стимуляторов иммунного ответа включают ДНК, белки группы высокой подвижности 1 и белки теплового шока [29]. Наибольший интерес вызвала мтДНК — молекула, способная стимулировать иммунный ответ посредством взаимодействия с толл-подобным рецептором TLR9 и инфламмосомами [27, 29]. В последние годы появилось много научной литературы о том, что мтДНК не только высвобождается в условиях критического заболевания, но является независимым предиктором смертельных исходов у тяжелобольных пациентов и способствует развитию воспалительной реакции, наблюдаемой при сепсисе [30]. Поэтому высока вероятность того, что определение концентрации мтДНК можно использовать как прогностический фактор тяжести заболевания или предиктор развития септических осложнений и смертельных исходов у тяжелопострадавших пациентов. Группой авторов [32] установлено, что значительное повышение уровня мтДНК в плазме крови у пациентов с тяжелой политравмой происходило в течение первых 24 часов. При этом выявлены статистически значимые различия плазменной концентрации мтДНК у пациентов с развившимися позднее бронхо-легочными инфекционными осложнениями и у пациентов, не имевших таких осложнений, уже в первые 12 часов. Это позволило авторам рекомендовать измерение мтДНК в первые сутки после травмы для прогнозирования развития инфекционных осложнений.

Изменения в иммунном ответе после множественной травмы, посттравматического сепсиса и хирургического вмешательства признаются физиологическими реакциями организма на восстановление гомеостаза. Выраженность этих иммунологических изменений коррелирует со степенью повреждения тканей, а также с тяжестью кровотечения и ишемии [8, 32]. Основными регулирующими и неотъемлемыми компонентами этого иммунного ответа являются цитокины. Похоже, что их баланс или дисбаланс частично контролируют клиническое течение у пациентов с тяжелой травмой. Перепроизводство либо провоспалительных, либо противовоспалительных цитокинов может привести к дисфункции органов. Основные провоспалительные цитокины, участвующие в реакции на травму и хирургическое вмешательство, включают фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и ИЛ-8 [33]. Эти цитокины, преимущественно продуцируемые моноцитами и макрофагами, опосредуют множество часто перекрывающихся эффектов, и их действие может быть аддитивным. ФНО- α и ИЛ-1 β являются ранними регуляторами иммунного ответа и оба индуцируют высвобождение вторичных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8.

Функционирование иммунной системы построено по принципу обратных связей, что необходимо для восстановления гомеостаза. ССВО связан с компенсаторной противовоспалительной реакцией, характеризующейся повышением уровней противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10), трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) и антагонистов цитокинов (например, ИЛ-1-Ra) [34]. Другими важными противовоспалительными медиаторами являются растворимые рецепторы ФНО и антагонист рецептора ИЛ-1, которые препятствуют эффектам ФНО- α и ИЛ-1 β [35]. В зависимости от баланса про- и противовоспалительных факторов реакция может вернуться к исходному уровню или прогрессировать до стойкого гиперактивного воспаления, иммуносупрессии и синдрома катаболизма с повышенным риском полиорганной дисфункции и сепсиса [36]. Риск развития усиленной и не поддающейся стабилизации воспалительной реакции возрастает с возрастом при сопоставимой тяжести травмы [37]. Пожилые люди имеют значительно худший прогноз после травмы независимо от характера или тяжести травмы даже с учетом поправки на сопутствующие заболевания [38].

Наиболее тяжелая дисфункция отдельных звеньев иммунной системы у пациентов с множественными травмами проявляется в первые два дня после получения повреждений. Однако даже на 5-й день иммунная система все еще не полностью работоспособна и дисбаланс цитокинов сохраняется. В связи с тем, что выявлена корреляция между уровнями в крови ИЛ-6 и ИЛ-8 и возникновением посттравматических инфекционных осложнений, их мониторинг может помочь выявить пациентов, восприимчивых к инфекции в первые два дня госпитализации. Авторы считают, что наиболее полезными прогностическими параметрами являются уровень ИЛ-6 в первый день после травмы и уровень С-реактивного белка на второй день [33].

Парадоксально, но чрезмерный неспецифический иммунный ответ при ССВО сопровождается подавлением способности организма создавать защиту от вторгающихся патогенов. Результатом является повышенная восприимчивость к инфекции, при этом вторгающиеся микробы дополнительно стимулируют иммунные клетки с помощью их молекулярных структур, связанных с патогенами (PAMPs), например, таких как липополисахарид. Возникает порочный круг, когда ССВО приводит к воспалению и иммунопараличу, что, в свою очередь, приводит к сепсису с дальнейшим усилением воспаления и риском полиорганной дисфункции. Воспалительная реакция также включает быструю активацию системы комплемента, но за начальной активацией следует потребление и последующий дисбаланс компонентов каскада комплемента [39], что является одним из многих факторов, снижающих способность организма защищаться от микроорганизмов.

Нельзя не учитывать важную роль тромбоцитарных факторов в активации иммунного ответа. Тромбоциты под влиянием травмы высвобождают провоспалительные медиаторы, которые стимулируют иммунную систему, тем самым способствуя ССВО. Активация иммунной системы увеличивает активность тромбоцитов, создавая самоподдерживающийся цикл [40]. Тромбоциты образуют лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, которые являются мощными активаторами иммунных клеток и вызывают повреждение эндотелиальных клеток [41]. Тромбоциты [42] и нейтрофилы (НФ) [43] также являются основными источниками микровезикул и экзосом, которые экспрессируют

поверхностные маркеры и могут содержать различные молекулы (включая цитокины, микроРНК, метаболиты и липиды) [44], которые усиливают ССВО. Гуморальные элементы путей коагуляционно-литической и комплементарной систем действуют совместно, инициируя воспалительную реакцию, при этом С3а, С5а компоненты комплемента и фибрин, как известно, являются хемоаттрактантами нейтрофильных клеток [24]. Экскреция активированными НФ протеаз (в том числе эластазы) и активных форм кислорода сопровождается повреждением здоровых тканей. Этот процесс усугубляет повреждение и приводит к развитию локализованного повреждения органов, подобного тому, что и при остром респираторном дистресс-синдроме [45]. Было показано, что нейтрофилы высвобождают свою ДНК в составе внеклеточной сети для улавливания и уничтожения патогенов [46]. Однако эта противоинфекционная функция нейтрофильных сетей в некоторой степени сводится на нет гистонами, присутствующими в этих сетях, и действующими как амортизаторы, инициирующие дальнейшее воспаление. Важно отметить, что хотя нейтрофилы первоначально активируются в результате ССВО, их бактерицидная функция заметно нарушается в более поздние сроки [47, 48].

За последнее десятилетие было показано, что кинетика и амплитуда острых воспалительных реакций регулируются также небелковыми эффекторами, включая липидные медиаторы, такие как протектины, мазерины, резольвины и микроРНК [49].

Следует отметить, что сочетание множественных повреждений анатомических областей тела с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) существенно влияют на развитие инфекционных осложнений у пострадавших и исход. Повреждение оболочек и структур мозга сопровождается гибелью менингеальных клеток, повреждением нейронов и активацией глиальных клеток, таких как микроглия и астроциты, которые высвобождают цитокины (например, ИЛ-1 β и ИЛ-6), регулируют нейтрофилы и моноциты крови — макрофаги в поврежденную область, в результате чего развивается воспалительная реакция в головном мозге [50, 51]. Причем обширная и устойчивая секреция цитокинов может продолжаться до нескольких лет.

Взаимодействие между мозгом и нервной системой является двунаправленным: травмированный мозг усугубляет как ССВО, так и иммунную недостаточность через парасимпатические и симпатические пути соответственно [52]. Кроме того, на моделях ЧМТ человека и экспериментальных моделях было показано, что система комплемента является ранним медиатором посттравматического нейровоспаления и вторичного повреждения нейронов, что в конечном итоге приводит к поведенческим, эмоциональным и когнитивным проблемам [53, 54]. Многофакторное развитие отека, повышение внутричерепного давления и снижение церебрального перфузионного давления и кровотока образуют порочный круг, который усиливает гипоксические состояния, нарушающие энергоснабжение (АТФ) в головном мозге. Эти внутримозговые изменения часто приводят к дополнительному повреждению белого и серого вещества [55], а нарушение нервной регуляции сопровождается развитием дисфункции многих органов.

Следует отметить, что одним из следствий ЧМТ признана дисфункция кишечного барьера [56]. Было показано, что тяжелая ЧМТ индуцирует структурные изменения ворсинок кишечника и эпителия с нарушением кишечного барьера, смещением микробиома

кишечника к патобиому и изменению состава местных иммунных клеток [56–58]. Кроме того, показано, что ЧМТ активирует ось кишечник-мозг и увеличивает проницаемость кишечника [59]. Точный механизм, с помощью которого ЧМТ изменяет проницаемость кишечника, все еще находится в стадии изучения. Однако одним из примечательных результатов экспериментального исследования является то, что в кишечнике после ЧМТ накапливаются молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1), активируется продукция ФНО- α , ИЛ-6 и других цитокинов [60], что приводит к острой воспалительной реакции.

Возможно, одной из наиболее важных функций кишечной микробиоты является обеспечение постоянной стимуляции иммунной системы кишечника, что способствует уменьшению воспалительного состояния у здоровых людей. Известный человеческий комменсальный микроорганизм *Bacteroides fragilis* продуцирует полисахарид А (ПСА). Воздействие ПСА на кишечник приводит к выработке регулирующих T-лимфоцитов (T-reg), увеличению продукции противовоспалительного ИЛ-10 и снижению экспрессии провоспалительных факторов, таких как TNF- α , ИЛ-17 и ИЛ-23 [61].

Микробиом, который описывается достаточно стабильным филогенетическим составом и относительным обилием таксонов бактерий, значительно изменяется в первые 72 часа после травмы. Это быстрое изменение микробиоты кишечника представляет собой критическое явление, которое может повлиять на исходы после тяжелой травмы и вызвать иммуносупрессивное состояние [62, 63]. Дисбактериоз создает неравновесие и индуцирует провоспалительный фенотип. Патофизиология, лежащая в основе этой иммуномодуляции, остается сложной и является предметом текущих исследований. Вероятно, здесь задействованы как аспекты врожденной, так и адаптивной иммунной систем [61]. Сочетание политравмы с ЧМТ существенно отягчает течение посттравматического периода, в том числе и за счет эндотоксикоза, развивающегося в результате нарушения проницаемости кишечника и сопровождающего ее дисбактериоза [64]. С учетом

того, что кишечные микробы защищают от временно вторгающихся патогенов, обеспечивая тонизирующую стимуляцию врожденной иммунной системы посредством передачи сигналов *toll*-подобного рецептора [65, 66], а также тот факт, что у умерших после тяжелой сочетанной травмы состав микробиома существенно отличался от микробиома выживших [67], правомерны попытки повлиять на состав микрофлоры, ускорить ее восстановление и тем самым снизить летальность. Показано, что лечение пробиотиками, пребиотиками и синбиотиками ослабляет системное воспаление за счет поддержки микробиоты кишечника, уменьшает частоту послеоперационных инфекционных осложнений и пневмоний, связанных с искусственной вентиляцией легких. У тяжело пострадавших пациентов отделения интенсивной терапии такое лечение значительно уменьшило число септических осложнений и способствовало модуляции иммунитета [63].

В заключение отметим, что ведение пациентов с тяжелыми травмами является одной из самых больших проблем современной медицины. Для улучшения прогнозирования ранних клинических тенденций после тяжелой сочетанной травмы может служить оценка сочетания значений биохимических маркеров, полученных из крови, с результатами других клинических, физических и лучевых методов диагностики. Крайне важно надежно контролировать иммунный ответ в реальном времени и пространстве, прежде чем можно будет эффективно проводить любую терапевтическую иммуномодуляцию. Поскольку врожденные и адаптивные иммунные реакции могут значительно отличаться в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и других ранее перенесенных заболеваний, это необходимо учитывать при оценке выявляемых нарушений. Кроме того, в эпоху прецизионной медицины заключение, основанное на больших данных, в сложных травматических ситуациях, таких как ЧМТ и политравма, может быть осуществимо с помощью инструментов биоинформатики, таких как топологический анализ данных. Такие стратегии могли бы улучшить фенотипирование моделей травм, точную диагностику и планирование лечения [68].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. Deaths by cause, age and sex. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html [Accessed 21 february 2023]
- World Health Organization. *Violence and injuries: the facts*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
- Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014;384(9952):1455–1465. PMID: 25390327 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60687-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5)
- Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury inflammation and organ dysfunction. *Crit Care Clin*. 2017;33(1):167–191. PMID: 27894496 <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.006>
- Gabbe BJ, Simpson PM, Cameron PA, Ponsford J, Lyons RA, Collie A, et al. Long-term health status and trajectories of seriously injured patients: a population-based longitudinal study. *PLoS Med*. 2017;14(7):e1002322. PMID: 28678814 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002322> eCollection 2017 Jul.
- 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):210–217. PMID: 26606176 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000930>
- Tonglet ML, Greiffenstein P, Pitance F, Degesves S. Massive bleeding following severe blunt trauma: the first minutes that can change everything. *Acta Chir Belg*. 2016;116(1):11–15. PMID: 27385134 <https://doi.org/10.1080/00015458.2015.1136488>
- Vargas M, García A, Caicedo Y, Parra MW, Ordoñez CA. Vargas M, et al. Damage control in the intensive care unit: what should the intensive care physician know and do? *Colomb Med (Cali)*. 2021;52(2):e4174810. PMID: 34908625 <https://doi.org/10.25100/cm.v52i2.4810>
- Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J Trauma*. 2007;62(1):142–146. PMID: 17215745 <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000251558.38388.47>
- Schäfer N, Driessen A, Fröhlich M, Stürmer EK, Maegele M; TACTIC partners. Diversity in clinical management and protocols for the management of major bleeding of trauma patients across European level 1 Trauma Centres. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23:74. PMID: 26428070 <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0147-6>
- Chin-Yee IH, Gray-Statchuk L, Milkovich S, Ellis CG. Transfusion of stored red blood cells adhere in the rat microvasculature. *Transfusion*. 2009;49(11):2304–2310. PMID: 19624601 <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02315.x>
- D'Alessandro A, Liumbruno G, Grazzini G, Zolla L. Red blood cell storage: the story so far. *Blood Transfusion*. 2010;8(2):82–88. PMID: 20383300 <https://doi.org/10.2450/2009.0122-09>
- Jy W, Ricci M, Shariatmadar S, Gomez-Marin O, Horstman LH, Ahn YS. Microparticles in stored red blood cells as potential mediators of transfusion complications. *Transfusion*. 2011;51(4):886–893. PMID: 21496051 <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03099.x>
- Curry N, Brohi K. Surgery in Traumatic Injury and Perioperative Considerations. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):73–82. PMID: 31563126 <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697932>
- Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007;38(12):1336–1345. PMID: 18048040 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.10.005>
- Агаджанян В.В. (ред.) *Политравма. Септические осложнения*. Новосибирск: Наука; 2005.
- Wafaisade AP, Lefering RMD, Bouillon BMD, Sakka SGMD, Thamm OCMD, Paffrath TMD, et al.; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: An analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society

- for Trauma Surgery. *Crit Care Med.* 2011;39(4):621–628. PMID: 21242798 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d5df>
18. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010;464(7285):104–107. PMID: 20203610 <https://doi.org/10.1038/nature08780>
 19. Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):27. PMID: 22788849 <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-27>
 20. Manson J, Thiemermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Brit J Surg.* 2012;99(Suppl 1):12–20. PMID: 22441851 <https://doi.org/10.1002/bjs.7717>
 21. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223–1248. PMID: 30758246 <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018>
 22. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):377–396. PMID: 32202340 <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>
 23. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol.* 2014;5:491. PMID: 25339958 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491> eCollection 2014.
 24. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol.* 2018;19(4):327–341. PMID: 29507356 <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>
 25. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell.* 2012;148(6):1145–1159. PMID: 22424226 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.055>
 26. Galluzzi L, Kepp O, Trojel-Hansen C, Kroemer G. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circulation Research.* 2012;111(9):1198–1207. PMID: 23065543 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.268946>
 27. West AP, Shadel GS. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(6):363–375. PMID: 28393922 <https://doi.org/10.1038/nri.2017.21>
 28. Nakahira K, Hisata S, Choi AM. The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(17):1529–1550. PMID: 26067258 <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6407>
 29. Boyapati RK, Rossi AG, Satsangi J, Ho GT. Gut mucosal DAMPs in IBD: from mechanisms to therapeutic implications. *Mucosal Immunol.* 2016;9(3):567–582. PMID: 26931062 <https://doi.org/10.1038/mi.2016.14>
 30. Krychtiuk KA, Ruhittel S, Hohensinner PJ, Koller L, Kaun C, Lenz M, et al. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated with Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2633–2641. PMID: 26448617 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001511>
 31. Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ, Gazouli L, Youn S, Massaro AF, et al. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. *PLoS Med.* 2013;10(12):e1001577. PMID: 24391478 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001577>
 32. Хубутя М.Ш., Шабанов А.К., Скулачев М.В., Булава Г.В., Савченко И. М., Гребенников О.А., и др. Митохондриальная и ядерная ДНК у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология.* 2013;9(6):24–35.
 33. Gołębek-Dropiewska K, Pawłowska J, Witkowski J, Lasek J, Marks W, Stasiak M, et al. Analysis of selected pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with multiple injuries in the early period after trauma. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(1):42–49. PMID: 29731691 <https://doi.org/10.5114/cej.2018.74872>
 34. 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):2581–2590. PMID: 22110166 <https://doi.org/10.1084/jem.20111354>
 35. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C. Die Bedeutung der Zytokine in der posttraumatischen Entzündungsreaktion [The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction]. *Unfallchirurg.* 2005;108(10):793–794, 796–803. PMID: 16175346 <https://doi.org/10.1007/s00113-005-1005-1>
 36. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley EA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1491–1501. PMID: 22695412 <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000>
 37. Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Sapey E, Lord JM. An age-related numerical and functional deficit in CD19(+) CD24(hi) CD58(hi) B cells is associated with an increase in systemic autoimmunity. *Aging Cell.* 2013;12(5):873–881. PMID: 23755918 <https://doi.org/10.1111/accel.12114>
 38. Bruijns SR, Guly HR, Bouamra O, Lecky F, Lee WA. The value of traditional vital signs, shock index, and age-based markers in predicting trauma mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(6):1432–1437. PMID: 23694869 <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31829246c7>
 39. Burk AM, Martin M, Flierl H, Rittirsch D, Helm M, Lampl L, et al. Early complementopathy after multiple injuries in humans. *Shock.* 2012;37(4):348–354. PMID: 22258234 <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182471795>
 40. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(3):254–261. PMID: 23590652 <https://doi.org/10.1111/ijlh.12084>
 41. van Gils JM, Zwavinga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J Leukoc Biol.* 2009;85(2):195–204. PMID: 18948548 <https://doi.org/10.1189/jlb.0708400>
 42. Laffont B, Corduan A, Ple H, Duchec AC, Cloutier N, Boilard E, et al. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2 microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood.* 2013;122(2):253–261. PMID: 23652806 <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-492801>
 43. Timar CI, Lorincz AM, Csepanyi-Komi R, Valyi-Nagy A, Nagy G, Buzas EI, et al. Antibacterial effect of microvesicles released from human neutrophilic granulocytes. *Blood.* 2013;121(3):510–518. PMID: 23144171 <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-431114>
 44. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol.* 2009;19(2):43–51. PMID: 19144520 <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.11.003>
 45. Leonard JM, Zhang CX, Lu L, Hoofnagle MH, Fuchs A, Clemens RA, et al. Extrathoracic multiple trauma dysregulates neutrophil function and exacerbates pneumonia-induced lung injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;90(6):924–934. PMID: 34016916 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003147>
 46. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5665):1532–1535. PMID: 15001782 <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
 47. Hietbrink F, Koenderman L, Althuisen M, Leenen LP. Modulation of the innate immune response after trauma visualised by a change in functional PMN phenotype. *Injury.* 2009;40(8):851–855. PMID: 19339006 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.11.002>
 48. Groeneveld KM, Koenderman L, Warren BL, Jol S, Leenen LPH, Hietbrink F. Early decreased neutrophil responsiveness is related to late onset sepsis in multitrauma patients: An international cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180145. PMID: 28665985 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180145> eCollection 2017.
 49. Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(4):632–640. PMID: 23747022 <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>
 50. McKee CA, Lukens JR. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury. *Front Immunol.* 2016;7:556. PMID: 27994591 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00556> eCollection 2016.
 51. Liu MH, Tian J, Su YP, Wang T, Xiang Q, Wen L. Cervical sympathetic block regulates early systemic inflammatory response in severe trauma patients. *Med Sci Monitor.* 2013;19:194–201. PMID: 23492458 <https://doi.org/10.12659/MSM.883835>
 52. Hall S, Kumaria A, Belli A. The role of vagus nerve overactivity in the increased incidence of pneumonia following traumatic brain injury. *Br J Neurosurg.* 2014;28(2):181–186. PMID: 24024980 <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.855373>
 53. Bellander BM, Singhrao SK, Ohlsson M, Mattsson P, Svensson M. Complement activation in the human brain after traumatic head injury. *J Neurotrauma.* 2001;18(12):1295–1311. PMID: 11780861 <https://doi.org/10.1089/08977150152725605>
 54. Braun M, Vaibhav K, Saad NM, Fatima S, Vender JR, Baban B, et al. White matter damage after traumatic brain injury: A role for damage associated molecular patterns. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(10 Pt B):2614–2626. PMID: 28533056 <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.05.020>
 55. Kharrazian D. Traumatic Brain Injury and the Effect on the Brain-Gut Axis. *Altern Ther Health Med.* 2015;21(Suppl 3):28–32. PMID: 26348611
 56. Patterson TT, Nicholson S, Wallace D, Hawryluk GWJ, Grandhi R. Complex Feed-Forward and Feedback Mechanisms Underlie the Relationship Between Traumatic Brain Injury and the Gut-Microbiota-Brain Axis. *Shock.* 2019;52(3):318–325. PMID: 30335675 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001278>
 57. Sundman MH, Chen NK, Subbian V, Chou YH. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease. *Brain Behav Immun.* 2017;66:31–44. PMID: 28526435 <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.009>
 58. Alverdy JC. Microbiome Medicine: This Changes Everything. *J Am Coll Surg.* 2018;226(5):719–729. PMID: 29505823 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.02.004>
 59. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Martindale RG. The gut in trauma. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):339–346. PMID: 27314259 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000531>
 60. Hang CH, Shi JX, Li JS, Li WQ, Yin HX. Up-regulation of intestinal nuclear factor kappa B and intercellular adhesion molecule-1 following traumatic brain injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2005;11(8):1149–1154. PMID: 15754395 <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i8.1149>
 61. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313–323. PMID: 19343057 <https://doi.org/10.1038/nri2515>
 62. Howard BM, Kornblith LZ, Christie SA, Conroy AS, Nelson MF, Campion EM, et al. Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2017;2(1):e000108. PMID: 29766103 <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000108> eCollection 2017.
 63. Shimizu K, Ojima M, Ogura H. Gut Microbiota and Probiotics/Synbiotics for Modulation of Immunity in Critically Ill Patients. *Nutrients.* 2021;13(7):2439. PMID: 34371948 <https://doi.org/10.3390/nu13072439>
 64. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209. PMID: 25830558
 65. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. PMID: 15260992 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002>

66. Ivanov II, Honda K Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe*. 2012;12(4):496–508. PMID: 23084918 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.09.009>
67. Burmeister DM, Johnson TR, Lai Z, Scroggins SR, DeRosa M, Jonas RB, et al. The gut microbiome distinguishes mortality in trauma patients upon admission to the emergency department. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(5):579–587. PMID: 32059976 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002612>
68. Nielson JL, Paquette J, Liu AW, Guandique CF, Tovar CA, Inoue T, et al. Topological data analysis for discovery in preclinical spinal cord injury and traumatic brain injury. *Nat Commun*. 2015;6:8581. PMID: 26466022 <https://doi.org/10.1038/ncomms9581>
23. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014;5:491. PMID: 25339958 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491> eCollection 2014.
24. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol*. 2018;19(4):327–341. PMID: 29507356 <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>
25. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145–1159. PMID: 22424226 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.035>
26. Galluzzi L, Kepp O, Trojel-Hansen C, Kroemer G. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circulation Research*. 2012;111(9):1198–1207. PMID: 23065343 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.268946>
27. West AP, Shadel GS. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat Revs Immunol*. 2017;17(6):363–375. PMID: 28395922 <https://doi.org/10.1038/nri.2017.21>
28. Nakahira K, Hisata S, Choi AM. The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(17):1329–1350. PMID: 26067258 <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6407>
29. Boyapati RK, Rossi AG, Satsangi J, Ho GT. Gut mucosal DAMPs in IBD: from mechanisms to therapeutic implications. *Mucosal Immunol*. 2016;9(3):567–582. PMID: 26931062 <https://doi.org/10.1038/mi.2016.14>
30. Krychtiuk KA, Ruhittel S, Hohensinner PJ, Koller L, Kaun C, Lenz M, et al. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated with Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2633–2641. PMID: 26448617 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001311>
31. Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ, Gazouarian L, Youn S, Massaro AF, et al. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. *PLoS Med*. 2015;10(12):e1001577. PMID: 24391478 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001577>
32. Khubutia MS, Shabanov AK, Skulachev MV, Bulava GV, Savchenko IM, Grebenchikov OA, et al. Mitochondrial and Nuclear DNA in Patients with Severe Polytrauma. *General Reanimatol*. 2013;9(6):24. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-24>
33. Gołabek-Dropiewska K, Pawłowska J, Witkowski J, Lasek J, Marks W, Stasiak M, et al. Analysis of selected pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with multiple injuries in the early period after trauma. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(1):42–49. PMID: 29731691 <https://doi.org/10.5114/cej.2018.74872>
34. 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):2581–2590. PMID: 22110166 <https://doi.org/10.1084/jem.20111354>
35. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C. Die Bedeutung der Zytokine in der posttraumatischen Entzündungsreaktion [The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction]. *Unfallchirurg*. 2005;108(10):793–794, 796–803. PMID: 16175346 <https://doi.org/10.1007/s00113-005-1005-1>
36. 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):1491–1501. PMID: 22695412 <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000>
37. Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Sapey E, Lord JM. An age-related numerical and functional deficit in CD19(+) CD24(hi) CD38(hi) B cells is associated with an increase in systemic autoimmunity. *Aging Cell*. 2013;12(5):873–881. PMID: 23755918 <https://doi.org/10.1111/acel.12114>
38. Buijns SR, Guly HR, Bouamra O, Lecky F, Lee WA. The value of traditional vital signs, shock index, and age-based markers in predicting trauma mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(6):1432–1437. PMID: 23694869 <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31829246c7>
39. Burk AM, Martin M, Flierl MA, Rittirsch D, Helm M, Lampl L, et al. Early complementopathy after multiple injuries in humans. *Shock*. 2012;37(4):348–354. PMID: 22258234 <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182471795>
40. Jenne CN, Urrutia R, Kubus P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(3):254–261. PMID: 23590652 <https://doi.org/10.1111/ijlh.12084>
41. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J Leukoc Biol*. 2009;85(2):195–204. PMID: 18948548 <https://doi.org/10.1189/jlb.0708400>
42. Laffont B, Corduan A, Ple H, Duchez AC, Cloutier N, Boilard E, et al. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2 microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood*. 2013;122(2):253–261. PMID: 23652806 <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-492801>
43. Timar CI, Lorincz AM, Csepanyi-Komi R, Valyi-Nagy A, Nagy G, Buzas EI, et al. Antibacterial effect of microvesicles released from human neutrophilic granulocytes. *Blood*. 2013;121(3):510–518. PMID: 23144171 <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-431114>
44. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol*. 2009;19(2):43–51. PMID: 19144520 <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.11.003>
45. Leonard JM, Zhang CX, Lu L, Hoofnagle MH, Fuchs A, Clemens RA, et al. Extrathoracic multiple trauma rittirsch dysregulates neutrophil function

- and exacerbates pneumonia-induced lung injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;90(6):924–934. PMID: 34016916 <https://doi.org/10.1097/TA.000000000000147>
46. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. PMID: 15001782 <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
 47. Hietbrink F, Koenderman L, Althuisen M, Leenen LP. Modulation of the innate immune response after trauma visualised by a change in functional PMN phenotype. *Injury.* 2009;40(8):851–855. PMID: 19339006 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.11.002>
 48. Groeneveld KM, Koenderman L, Warren BL, Jol S, Leenen LPH, Hietbrink F. Early decreased neutrophil responsiveness is related to late onset sepsis in multitrauma patients: An international cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180145. PMID: 28665985 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180145> eCollection 2017.
 49. Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(4):632–640. PMID: 23747022 <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>
 50. McKee CA, Lukens JR. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury. *Front Immunol.* 2016;7:556. PMID: 27994591 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00556> eCollection 2016.
 51. Liu MH, Tian J, Su YP, Wang T, Xiang Q, Wen L. Cervical sympathetic block regulates early systemic inflammatory response in severe trauma patients. *Med Sci Monitor.* 2013;19:194–201. PMID: 23492458 <https://doi.org/10.12659/MSM.883833>
 52. Hall S, Kumaria A, Belli A. The role of vagus nerve overactivity in the increased incidence of pneumonia following traumatic brain injury. *Br J Neurosurg.* 2014;28(2):181–186. PMID: 24024980 <https://doi.org/10.5109/02688697.2013.835373>
 53. Bellander BM, Singhrao SK, Ohlsson M, Mattsson P, Svensson M. Complement activation in the human brain after traumatic head injury. *J Neurotrauma.* 2001;18(12):1295–1311. PMID: 11780861 <https://doi.org/10.1089/08977150152725605>
 54. Braun M, Vaibhav K, Saad NM, Fatima S, Vender JR, Baban B, et al. White matter damage after traumatic brain injury: A role for damage associated molecular patterns. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(10 Pt B):2614–2626. PMID: 28533056 <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.05.020>
 55. Kharratian D. Traumatic Brain Injury and the Effect on the Brain-Gut Axis. *Altern Ther Health Med.* 2015;21(Suppl 3):28–32. PMID: 26348611
 56. Patterson TT, Nicholson S, Wallace D, Hawryluk GWJ, Grandhi R. Complex Feed-Forward and Feedback Mechanisms Underlie the Relationship Between Traumatic Brain Injury and the Gut-Microbiota-Brain Axis. *Shock.* 2019;52(3):318–325. PMID: 30335675 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001278>
 57. Sundman MH, Chen NK, Subbian V, Chou YH. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease. *Brain Behav Immun.* 2017;66:31–44. PMID: 28526435 <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.009>
 58. Alverdy JC. Microbiome Medicine: This Changes Everything. *J Am Coll Surg.* 2018;226(5):719–729. PMID: 29505823 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.02.004>
 59. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Martindale RG. The gut in trauma. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):339–346. PMID: 27314259 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000331>
 60. Hang CH, Shi JX, Li JS, Li WQ, Yin HX. Up-regulation of intestinal nuclear factor kappa B and intercellular adhesion molecule-1 following traumatic brain injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2005;11(8):1149–1154. PMID: 15754395 <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i8.1149>
 61. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313–323. PMID: 19343057 <https://doi.org/10.1038/nri2515>
 62. Howard BM, Kornblith LZ, Christie SA, Conroy AS, Nelson MF, Campion EM, et al. Characterizing the gut microbiome in trauma: significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2017;2(1):e000108. PMID: 29766103 <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000108> eCollection 2017.
 63. Shimizu K, Ojima M, Ogura H. Gut Microbiota and Probiotics/Synbiotics for Modulation of Immunity in Critically Ill Patients. *Nutrients.* 2021;13(7):2439. PMID: 34371948 <https://doi.org/10.3390/nu13072439>
 64. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209. PMID: 25830558
 65. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. PMID: 15260992 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002>
 66. Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe.* 2012;12(4):496–508. PMID: 23084918 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.09.009>
 67. Burmeister DM, Johnson TR, Lai Z, Scroggins SR, DeRosa M, Jonas RB, et al. The gut microbiome distinguishes mortality in trauma patients upon admission to the emergency department. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;88(5):579–587. PMID: 32039976 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002612>
 68. Nielson JL, Paquette J, Liu AW, Guandique CF, Tovar CA, Inoue T, et al. Topological data analysis for discovery in preclinical spinal cord injury and traumatic brain injury. *Nat Commun.* 2015;6:8581. PMID: 26466022 <https://doi.org/10.1038/ncomms9581>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Булава Галина Владимировна

доктор медицинских наук, научный консультант, лаборатория клинической иммунологии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-1244-2135>, gbulava@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Pathogenetic Mechanisms of Organ Dysfunction in Severe Concomitant Trauma

G.V. Bulava 

Clinical Immunology Laboratory
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Galina V. Bulava, Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Clinical Immunology Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
Email: gbulava@mail.ru

ABSTRACT Severe concomitant trauma has been a major demographic and medical problem for many years, being the cause of high mortality of the able-bodied population. The simultaneous formation of an array of destroyed tissues triggers a systemic inflammatory reaction, which, against the background of traumatic and hemorrhagic shock, leads to an imbalance in immune reactivity and predisposes to the development of septic complications. The review presents the basic concepts of post-traumatic reactions and violations of the balance of cellular and humoral immune mechanisms leading to the development of complications.

Keywords: severe concomitant trauma, acute blood loss, systemic inflammatory reaction, cytokines, traumatic brain injury, microbiome

For citation Bulava GV. Pathogenetic Mechanisms of Organ Dysfunction in Severe Concomitant Trauma. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2023;12(1):92–98. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-92-98> (in Russ.)

Conflict of interest Author declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Galina V. Bulava

Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Clinical Immunology Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-1244-2135>, gbulava@mail.ru

Received on 10.03.2022

Review completed on 30.11.2022

Accepted on 27.12.2022

Поступила в редакцию 10.03.2022

Рецензирование завершено 30.11.2022

Принята к печати 27.12.2022