

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-3-82-87

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ: ОБНОВЛЕННЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

¹ПЕТРОВА Е.О., ^{1,2}ГРИГОРЬЕВ Е.В.¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия²ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

MULTIPLE ORGAN FAILURE IN PEDIATRIC CRITICAL CARE: ADVANCES IN PATHOPHYSIOLOGY AND PROGNOSIS

EVGENIYA O. PETROVA¹, EVGENIY V. GRIGORIEV^{1,2}¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

Резюме

Полиорганная недостаточность (ПОН) является ведущей причиной госпитализации пациентов в отделения реанимации. Актуальность проблемы связана с сохраняющимся уровнем летальности и финансовым затратами на лечение подобной категории пациентов. В обзоре даются современные представления об уточнениях в механизмах формирования ПОН в педи-

атрии (инициирующие факторы, фоновая патология, выброс DAMP и PAMP, в том числе и вероятность транслокации бактерий, дисфункции эпителия, эндотелия, митохондрий, иммунологического ответа). Приводятся данные о шкалах прогноза и диагностики ПОН в педиатрии.

Ключевые слова: дети, полиорганная недостаточность, системный воспалительный ответ, патофизиология, прогноз.

English ►

Abstract

Multiple organ failure is a leading cause of admission to the intensive care units, characterized by a high case fatality rate and significant financial costs. Here we review the mechanisms of multiple organ failure in pediatric patients (triggers, concomitant diseases, release of danger- and patho-

gen-associated molecular patterns, bacterial translocation, epithelial, endothelial, or mitochondrial dysfunction, and inadequate immune response) and recent diagnostic and prognostic scales.

Keywords: children, multiple organ failure, systemic inflammatory response, pathophysiology, prognosis.

Актуальность проблемы лечения критических состояний как у взрослых, так и у детей не вызывает сомнения в силу распространения агрессивных хирургических вмешательств, увеличения доли иммунокомпрометированных пациентов среди реанимационных больных, генетических дефектов, развитию системы уxo-

да за новорождёнными с низкой и экстремально низкой массой тела [1,2,3]. Универсальным синдромом, с которым приходится иметь дело врачам отделений реанимации (ОРИТ), является синдром полиорганной недостаточности (ПОН) [4]. ПОН представляет собой совокупность недостаточности двух и более органов и

систем, которые наблюдаются или одновременно, или последовательно, требует протезирования или полного замещения функции пораженных органов, с эффектами взаимного потенцирования и высокой вероятностью персистирования и летального исхода [6,7,8]. Данный синдром был впервые описан в серии статей Ваце и соавторов, которые наблюдали последовательное развитие недостаточности функции легких и далее функции печени и почек, характерным было развитие данного синдрома на третьи сутки после проведения агрессивных хирургических операций и вне связи с шоком. На аутопсии были обнаружены фокусы воспаления в органах, расстройства микроциркуляции, однако воспалительные изменения были стерильными, то есть не имели первично инфекционного начала [8,9,10]. Первые описания полиорганной недостаточности (ПОН) у детей в критических состояниях появились в восьмидесятые годы XX века, в 90-е годы аналогичные работы опубликованы в отношении ПОН у новорожденных [11,12]. У детей в ходе проведения ряда клинических исследований была описана множественная последовательная дисфункция органов, в среднем развившаяся на третьи-четвертые сутки с момента поступления в госпиталь. Авторы также выделяют варианты развития ранней и поздней ПОН. Клиническая патофизиология ПОН у детей подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями [13,14,15,16].

На данный момент ПОН у детей является одной из основных причин летальности в ОРИТ. Так как сепсис является лидирующей причиной поступления пациентов в ОРИТ, считается, что сепсис-ассоциированная ПОН является наиболее частой осложняющей течение основного заболевания формой критического состояния в педиатрии [17,18]. Так, в случае развития сепсис-ассоциированной ПОН летальность возрастает на порядок по сравнению с группой пациентов без ПОН или с низкими показателями шкал оценки тяжести критического пациента [19]. По мнению ряда авторов, летальность в группе детей с ПОН выражается цифрами от 13 до 25 % [20]. Кроме того, интенсивная терапия ПОН несет значительную нагрузку на систему общественного здравоохранения, что выражается в увеличении стоимости терапии каждого пациента. В США количество случаев ПОН составляет 42 000 в год среди всех реанимационных пациентов с уровнем летально-

сти 10,3% [21]. Общие затраты больницы для лечения ПОН у детей приближаются к \$ 1,7 млрд в год. В США для выхаживания детей со средним сроком пребывания в больнице 74 дня (больные с ПОН, требующие методов долговременной поддержки функций органов) расходы приближаются к \$ 75.000 за случай [22,23].

Был идентифицирован ряд факторов риска развития ПОН у детей, включающих тяжелую гипоксемию на момент поступления в ОРИТ, остановку сердца, шок, травму, острый панкреатит, острую лейкемию, трансплантацию (как солидного органа, так и стволовых клеток), сепсис, факт недоношенности и гипоалиментации. Все они вносят свой определенный вклад в формирование ПОН, о чем свидетельствует множество исследований [24,25].

Дети предрасположены к развитию системного воспалительного ответа (СВО) и ПОН в большей степени, чем взрослые, за счет несбалансированности механизмов, регулирующих воспалительный ответ, уязвимости системы гемостаза и метаболических реакций, незрелости иммунной и эндокринной систем, что предрасполагает к присоединению инфекции, которая в дальнейшем приводит к прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Авторы указывают, что распространенными причинами СВО и ПОН у детей являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – до 70% всех случаев ПОН, асфиксия – 45%, сепсис – 34% случаев [26,27].

Основной патогенетический фактор ПОН – ответ организма на массивное повреждение тканей и/или инфекцию, что в большей степени оказывает влияние на исход, чем сам факт повреждения, определенный как «синдром воспалительного ответа». СВО рассматривается на данный момент как ключевое патогенетическое звено критических состояний, ассоциированных с развитием полиорганной недостаточности. За последние годы в литературе стали появляться аналитические статьи, подчеркивающие низкую степень чувствительности и специфичности критериев СВО к развитию критических состояний и необходимость формулирования новых представлений о природе и патогенетической роли системного воспаления. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) изначально диагностируется у большинства детей (70-80%), поступающих в отделения реанимации, при этом прогрессирование ССВО в сепсис отмечается у 15-30% и зависит

от возрастной группы: у детей младшего возраста частота перехода ССВО в сепсис больше, чем у детей старшего возраста [21,28].

На данный момент имеется превалирование «danger hypothesis», которая подразумевает, что повреждение собственных клеток организма хозяина ведет к выбросу ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP), которые, в свою очередь, способны нарушать клеточный антиген-презентирующий ответ на экзогенные антигены или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). Данная гипотеза поддерживается рядом исследований, проведенных в клинике: дети, которые имели проявления СВО и ПОН, обладали большей концентрацией циркулирующих биомаркеров PAMP, DAMP и цитокинов, что ассоциируется со степенью тяжести ПОН. Уровень цитокинов у таких пациентов ведет к нарушению функции эндотелия, апоптозу, реализуемому в виде ОРДС, острого повреждения почек, дисфункции печени. Следствием цитокинемии и нарушения распознавания DAMP является микроангиопатия и микротромбозы, митохондриальная аутофагия (митофагия), что выглядит как катаболизм и иммунная супрессия, а также вторичный иммунодефицит за счет апоптоза иммунных клеток [29,30].

Причины, которые определяют последовательность и количество вовлеченных в СПОН органов и их вклад в исход у пациентов детского возраста, окончательно не определены.

Есть мнение о том, что последовательность механизмов может быть представлена следующим образом [27]:

Иницирующий фактор (ы): ишемия и реперфузия, травма, онкология, панкреатит, искусственное кровообращение.

Фоновая патология: врожденные нарушения метаболизма, сепсис, аутоиммунное состояние.

Выброс DAMP.

Нарушение метаболизма цитохрома P450.

Увеличение уровня PAMP, в том числе и вероятность транслокации бактерий из собственного пула микробиома желудочно-кишечного тракта.

Выброс цитокинов.

Дисфункция эпителия (пример – ОРДС).

Эндотелиальная дисфункция (пример – микрососудистый тромбоз и ДВС).

Дисфункция митохондрий (пример – катаболизм, полинейромиопатия, связанная с ОРИТ, мышечная слабость).

Дисфункция иммунологических эффекторных клеток (пример – нарушение сопротивляемости тканей, раневое истощение, апоптоз иммунологических клеток, персистенция иммуносупрессии, катаболизм, истощение).

Микроциркуляторные расстройства в условиях ПОН имеют особенность в виде отсутствия корреляции между системной гемодинамикой и микроциркуляторным кровообращением, то есть в условиях стабильности показателей сердечного индекса у пациентов могут наблюдаться значимые расстройства микроциркуляции. Ряд экспериментальных исследований с использованием методик темнопольной капилляроскопии, лазерной доплерофлуометрии, параинфракрасной спектроскопии и других доказали, что микроциркуляторные расстройства являются ведущими гемодинамическими нарушениями в ходе формирования и дальнейшего прогрессирования ПОН [31,32,33]. Есть две теории относительно участия расстройств микроциркуляции в генезе ПОН: или ассоциированные с ПОН расстройства микроциркуляции ведут к нарушению метаболизма клетки и дисфункции митохондрий, или микроциркуляторные нарушения являются вторичными по отношению к клеточному стрессу [33]. Известно, что у выживших с ПОН и сепсисом чем тяжелее микроциркуляторный дистресс, тем дольше длится первичное расстройство функции органов. Также доказано, что быстрее (в течение ближайших 3 часов после шока) рекрутирование микроциркуляции ведет к улучшению течения ПОН в ближайшие 24 часа. В ходе микроциркуляторного дистресса у детей реализуются следующие механизмы: эндотелиальная дисфункция, нарушение баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными медиаторами, повреждение гликокаликса и адгезия и альтерация межэндотелиальных плотных контактов с формированием синдрома капиллярной утечки. Особенностью существующих исследований является практически полное отсутствие интерполяции технологий исследования микроциркуляции в детскую практику [34].

Митохондрии играют ведущую роль в поддержании адекватного уровня клеточных метаболических процессов. Кроме простого поддержания нормального клеточного метаболизма и, как следствие, дезинтеграции метаболических процессов в ходе критического состояния, что

ведет к гиперметаболической ПОН, митохондриальная дисфункция приводит к окончательному прогрессированию ПОН за счет формирования инфламмасом посредством фрагментации митохондриальной ДНК, чьи фрагменты активируют образования данной структуры [15]. Кроме того, разрушение и дисфункция митохондрий тесно связаны с нарушением аутофагии, процессом, который активно участвует в норме в ходе репарации, следовательно, имеется мнение о том, что нарушение функции аутофагии у детей с ПОН может нарушить процесс ауторепарации и вызвать эффект персистирующей ПОН с иммунной супрессией [24]. Митохондриальная ДНК и ее фрагменты выполняют роль DAMP, что потенцирует СВО при ПОН. Известно, что экспериментальные модели по использованию фармакологических препаратов, направленных на восстановление митохондрий, способны нивелировать проявления органной дисфункции [27].

Первоначально идея ПОН и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как «мотора» ПОН была высказана в 1992 году Meakins и соавторами. Идея предполагала наличие ПОН без признаков первичной инфекции и сепсиса без первичного очага инфекции или когда первичный очаг инфекции был полностью санирован. Компонентами данной теории могут быть: элементы повреждения эпителия ЖКТ, транслокация интестинального микробиома и контаминация грам-отрицательной флорой ЖКТ с дальнейшим перемещением липополисахарида (ЛПС) как основного эндотоксина и участие в реализации эффектов PAMP. Считается, что у детей реализуются все данные механизмы [26]. Так, вследствие системного воспалительного ответа, использования длительного парентерального питания, системной ишемии и реперфузии, незрелости системы микроциркуляции ворсинки (особенно у недоношенных детей и детей с системной гипоксией) наблюдаются элементы апоптоза эпителиоцитов кишки, что характеризуется гиперэкспрессией *Bcl2* [25]. Плотные контакты энтероцитов разрываются и повреждаются за счет активности свободных радикалов в условиях ишемии и реперфузии, а также использования инфузионно-трансфузионной терапии на основании синтетических коллоидов. Кроме того, разрывы плотных контактов реализуются на основе действия системно выбрасываемых цитокинов, что может потенцироваться сепсисом и системной гипоксией.

У детей также описывается нарушение функционирования микробиома, что определяется использованием активной антибиотикотерапии, созданием условий для ишемии и реперфузии кишки, нарушением трофической функции эпителия ЖКТ [33]. Несмотря на довольно большую базу доказательности экспериментальных исследований в отношении участия ЖКТ в генезе ПОН у детей, клинических методов оценки транслокационного феномена (в частности, биохимические маркеры проницаемости, маркеры повреждения плотных контактов и гликокаликса капилляров сосудистой системы ЖКТ, выявление ЛПС или его активности в сыворотке крови пациента) явно недостаточно.

Клинически ПОН складывается из признаков нарушения функции двух и более органов и систем органов [34]. Простой подсчет количества пораженных органов и систем органов на основании наличия или отсутствия недостаточности органа не позволяет выявлять ПОН на ранних стадиях, поэтому подсчет в баллах степени дисфункции пораженной системы считается более информативным. Оценка тяжести ПОН в педиатрии сопряжена с особенностями физиологических параметров, которые находятся в зависимости от периодов детского возраста, что необходимо учитывать при создании инструмента оценки тяжести ПОН у детей. Шкала PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction) — одна из нескольких наиболее часто используемых шкал для оценки тяжести ПОН у детей. В шкалу входят переменные, оценивающие органые дисфункции центральной нервной системы с помощью шкалы ком Глазго, система кровообращения оценивается с учетом частоты сердечных сокращений и уровня систолического артериального давления, учет параметров производится в зависимости от возраста, система дыхания оценивается на основании респираторного индекса (PaO_2/FiO_2) и парциального давления углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), функция почек оценивается на основании уровня креатинина, функция печени — на основании уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) и протромбинового индекса (ПТИ), система крови — на основании уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Шкала PELOD переоценивает риск неблагоприятного исхода, как и шкалы, использующиеся у взрослых. Оценка тяжести СПОН по шкале PELOD в динамике увеличивает прогностическую ценность. Шкала PRISM (The Pediatric Risk

of Mortality) использует для оценки уровень систолического и диастолического артериального давления, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания с учетом возраста ребенка, респираторный индекс (PaO_2/FiO_2), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), уровень глюкозы, калия, кальция, бикарбоната, общего билирубина, отношение протромбинового времени к активированному частичному тромбиновому времени, зрачковые реакции и шкалу ком Глазго. Модификации шкалы PRISM II и PRISM III являются ее упрощенными версиями. Шкала PRISM в большей степени пригодна для оценки прогноза, чем для оценки тяжести ПОН. При создании цифровой оценки тяжести состояния у детей при ПОН должны учитываться физиологические особенности данной возрастной группы. В частности, для каждого возрастного периода имеются свои специфические шкалы. Так, например, у новорожденных шкала PELOD имеет более низкую чувствительность, чем у детей других возрастных групп. Учитывая невозможность предсказать точный прогноз у конкретного пациента со СПОН только с использованием шкальной оценки, многими исследователями предпринимаются попытки использовать различные физиологические и биохимические па-

раметры в качестве маркеров, которые наряду с оценкой по шкале могли бы уточнить прогноз и выбрать оптимальные в каждом конкретном случае методы лечения СПОН [2,13,34]. Важнейшим недостатком всех шкал оценки тяжести ПОН является отсутствие интеграции биохимических и биологических маркеров ПОН в состав прогностических и диагностических моделей, что несомненно является обоснованием для дальнейших исследований.

Заключение

Патогенез ПОН у детей складывается из сочетанного действия факторов риска, инициирующего фактора (факторов), реализации DAMP и РАМР, системного воспалительного ответа и ПОН, в составе механизмов которой включаются дисфункция эпителия, эндотелиальная дисфункция, дисфункция митохондрий и расстройство иммунологической функции.

Существующие шкалы оценки тяжести ПОН и прогноза обладают несомненной клинической валидностью, однако не включают в свой состав компоненты механизмов ПОН, представленных выше, что делает обоснованным продолжение клинических попыток интеграции маркеров биологического происхождения в состав шкал прогнозирования и диагностики.

Литература / References:

1. Tamburro RF, Jenkins Tammara L. Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Challenge for the Pediatric Critical Care Community. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18:S1–S3.
2. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med.* 1986; 14(4): 271–274.
3. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4:181–185.
4. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10(1): 12–22.
5. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10:562–570.
6. Kallinen O, Maisniemi K, Bohling T, et al. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns. *J Burn Care Res.* 2012; 33:206–212.
7. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg.* 1975; 110:779–781.
8. Baue AE. Recovery from multiple organ failure. *Am J Surg.* 1985; 149:420–421.
9. Baue AE. MOF/MODS, SIRS: An update. *Shock.* 1996; 6 (Suppl 1): S1–S5.
10. Faa G, Fanni D, Gerosa C, Nemolato S, Faa A, Obinu E. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(Suppl 5): 68–71.
11. Bestati N, Leteurtre S, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Lacroix J, et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. *Crit Care.* 2010; 14(6): R202.
12. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:348–353.
13. Carcillo JA., Podd B, Aneja R, Weiss SL, Hall MW. Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18:S32–S45.
14. Csaicsich D, Russo-Schlaff N, Messerschmidt A, Weninger M, Pollak A, Aufricht C. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120(5–6): 153–157.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:2–8.
16. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A for the Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(10): 1147–1157.
17. Watson RS, Crow SS., Hartman ME., Lacroix J, Odetola FO. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18:S4–S16.

18. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14:686–693.
19. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:12–22.
20. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2006; 48(5): 583-590.
21. Proulx F, Fayon M, Farrell CA. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest.* 1996; 109:1033–1037.
22. Carvalho PR, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81(2): 143-148.
23. Farris RW, Weiss NS, Zimmerman JJ. Functional outcomes in pediatric severe sepsis: further analysis of the researching severe sepsis and organ dysfunction in children: a global perspective trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:835–842.
24. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *Pediatrics.* 2010; 125(5): 1031-1041.
25. Despond O, Proulx F, Carcillo JA. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13:247–253.
26. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 2–8.
27. Weiss SL, Cvijanovich NZ, Allen GL. Differential expression of the nuclear-encoded mitochondrial transcriptome in pediatric septic shock. *Crit Care.* 2014; 18:623.
28. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, Carcillo JA. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2011; 37:525–532.
29. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010; 36:1813-1825.
30. Croner RS, Hoerer E, Kulu Y, Hackert T, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Hepatic platelet and leukocyte adherence during endotoxemia. *Crit Care.* 2006; 10:R15.
31. Secor D, Li F, Ellis CG, Sharpe MD, Gross PL, Wilson JX, Tynl K. Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med.* 2010; 36:1928-1934.
32. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi C, Su F, Wang Z, Rodriguez H, Pries AR, Vincent JL. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med.* 2009; 37:2875-2881.
33. Mella C, Suarez-Arrabal MC, Lopez S. Innate immune dysfunction is associated with enhanced disease severity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2013; 207:564–573.
34. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003; 362 (9379):192–197.

Сведения об авторах

Петрова Евгения Олеговна, аспирант курса анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: поиск источников, анализ, написание текста.

Григорьев Евгений Валерьевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: идея, анализ источников, окончательная правка.

Корреспонденцию адресовать:

Петрова Евгения Олеговна,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова 22а,
E-mail: petrova_evgeniya_2011@mail.ru

Authors

Dr. Evgeniya O. Petrova, MD, PhD Student, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the literature review; wrote the manuscript.

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kemerovo State Medical University; Deputy Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and performed the literature review; wrote the manuscript.

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Corresponding author:

Dr. Evgeniya O. Petrova,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: petrova_evgeniya_2011@mail.ru

Статья поступила: 19.05.17г.

Принята в печать: 30.08.17г.