

ХРОНИЧЕСКОЕ КРИТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2022.14.3.08

УДК 616–036.12–08–039.35

Поступила 14.01.2022 г.



А.Л. Парфёнов, к.м.н., старший научный сотрудник, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИВДПО¹;

В.П. Разживин, к.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИВДПО¹;

М.В. Петрова, д.м.н., профессор, зам. директора по научно-клинической деятельности¹; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом реабилитации²

¹Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, ул. Петровка, 25, стр. 2, Москва, 107031;

²Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198

Хронические реанимационные больные, пережившие острую фазу заболевания, представляют собой быстро растущую популяцию пациентов, нуждающихся в специализированной медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в течение нескольких месяцев или лет. В середине 80-х гг. XX в. для таких больных был предложен термин «хроническое критическое заболевание» (chronic critical illness — CCI). Пациенты с CCI составляют от 5 до 20% пациентов ОРИТ. С течением времени у них развиваются нарушения гомеостаза, приводящие к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Смертность при CCI превышает таковую при большинстве злокачественных новообразований, а у большинства выживших пациентов сохраняется функциональная зависимость.

В настоящем обзоре предпринята попытка показать основные звенья патогенеза CCI, воздействиями на которые можно предотвратить неблагоприятный исход. Проанализированы публикации, описывающие эпидемиологию CCI, его исходы, а также клинический фенотип.

Многие исследователи рассматривают CCI как следствие формирования синдрома персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма. Ряд работ свидетельствует о важности питания в условиях ОРИТ. Отмечена роль желудочно-кишечного тракта в формировании CCI. Показано влияние интенсивной терапии на микробиоту пациентов ОРИТ. Рассмотрены нарушения микробиома при дисбактериозе, сепсисе, а также влияние микробиома кишечника на отдаленные органы.

Значимой составляющей CCI является синдром последствий интенсивной терапии (post intensive care syndrome). Отмечены основные последствия синдрома, а также общие вопросы его профилактики и лечения.

Ключевые слова: хроническое критическое заболевание; персистирующее воспаление; синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма; синдром последствий интенсивной терапии; микробиом.

Как цитировать: Parfenov A.L., Razzhivin V.P., Petrova M.V. Chronic critical illness: current aspects of the problem (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(3): 70, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.08>

English

Chronic Critical Illness: Current Aspects of the Problem (Review)

A.L. Parfenov, MD, PhD, Senior Researcher, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine¹;

V.P. Razzhivin, MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine¹;

M.V. Petrova, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work¹; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine with the Course of Rehabilitation²

¹Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka St., Bld. 2, Moscow, 107031, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Для контактов: Парфёнов Александр Леонидович, e-mail: Alpar45@mail.ru

Chronic resuscitation patients who have survived the acute phase of a disease represent a fast-growing cohort of patients requiring specialized medical assistance in intensive care and resuscitation units (ICRU) for several months or years. The term "chronic critical illness" (CCI) was proposed for such patients in the mid-80s of the last century. Patients with CCI make up from 5 to 20% of ICRU. Over time, they develop homeostasis disorders resulting in multiple organ failure and death. Mortality in CCI exceeds that of the majority of malignant neoplasms and functional dependence remains in most of survivors.

In the present review, the attempt is made to show the main links of CCI pathogenesis which, if acted upon, can prevent unfavorable outcome. The publications describing epidemiology of CCI, its outcomes, and clinical phenotype have been analyzed.

Several researchers consider CCI as a result of persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. Some works show the importance of nutrition for ICRU patients. The role of gastrointestinal tract in CCI formation has been noted. The effect of intensive therapy on microbiota of the ICRU patients has been demonstrated. Microbiome disturbances in dysbiosis and sepsis have been considered, as well as the effect of intestinal microbiome on the distant organs.

Post-intensive care syndrome is a significant constituent of CCI. The main sequelae of the syndrome, as well as the general questions of its prevention and treatment, have been denoted.

Key words: chronic critical illness; persistent inflammation; persistent inflammation, immunodepression, and catabolic syndrome; post-intensive care syndrome; microbiome.

Введение

Термин «хроническое критическое заболевание» (chronic critical illness — CCI) впервые был введен K. Girard and T.A. Raffin [1] в 1985 г. при описании пациентов, переживших острую фазу заболевания, но нуждающихся в постоянной поддержке и коррекции гомеостаза в условиях интенсивной терапии из-за стойкой органной дисфункции. Однако до сих пор не выработано четких универсальных критериев для описания пациентов этой гетерогенной группы.

Развитию CCI предшествует появление и взаимодействие ряда клинических синдромов, определяющих длительность и тяжесть данного состояния. Важнейшими из них являются синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS); синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS); синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS); острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrome, ARDS) или синдром полиорганной недостаточности (multiple organ failure, MOF); синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PICS). Именно развитие PICS считается основной патофизиологией хронического критического состояния или CCI [2]. Перечень заболеваний, в основе которых лежит PICS с исходом в CCI, обширен. На стадии выраженных клинических проявлений у большинства пациентов наблюдаются нарушения сознания. Эти нарушения связаны в первую очередь с токсическим и метаболическим влиянием на мозг, а также с использованием медикаментозных средств, обычно применяемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Особую и, возможно, самую распространенную группу представляют пациенты с выраженными нарушениями сознания, имеющие первичные повреждения мозга в результате тяжелой

черепно-мозговой травмы, ишемического и геморрагического инсульта, острой гипоксии головного мозга или в результате нейрохирургических операций [3]. CCI у этой категории пациентов начинается с момента повреждения мозга различными травмирующими агентами (ишемия, кровоизлияние, травматическое повреждение, гипоксия и т.д.). При тяжелом повреждении мозга дополнительно к первичным присоединяются вторичные факторы в виде отека головного мозга и его дислокации, а также сосудистых осложнений — церебральной вазоспазма или гиперемии [4].

Хроническое критическое заболевание характеризуется длительностью пребывания пациента в стационаре, полиорганными нарушениями, высоким уровнем смертности и значительным потреблением ресурсов [5]. На фоне белково-энергетической недостаточности у пациентов наблюдаются значительные изменения в метаболизме, развивается иммунодефицит, нарушается деятельность желудочно-кишечного тракта при сильно сниженных функциональных и когнитивных способностях. Кроме того, у них длительно сохраняется стойкое воспаление, имеются гормональные и нервно-мышечные расстройства, а также снижен иммунитет [2].

Для поддержания гомеостаза пациенты подвергаются аллостатической нагрузке (истощению), что при неблагоприятном течении заболевания приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу [6].

В данном обзоре предпринята попытка показать основные звенья патогенеза CCI, воздействиями на которые можно предотвратить неблагоприятный исход. Поиск литературы, посвященной изучению различных аспектов патогенеза CCI, проводили в базах PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU.

Дефиниция

Клинический фенотип CCI описывают различными терминами: невропатия критического заболевания

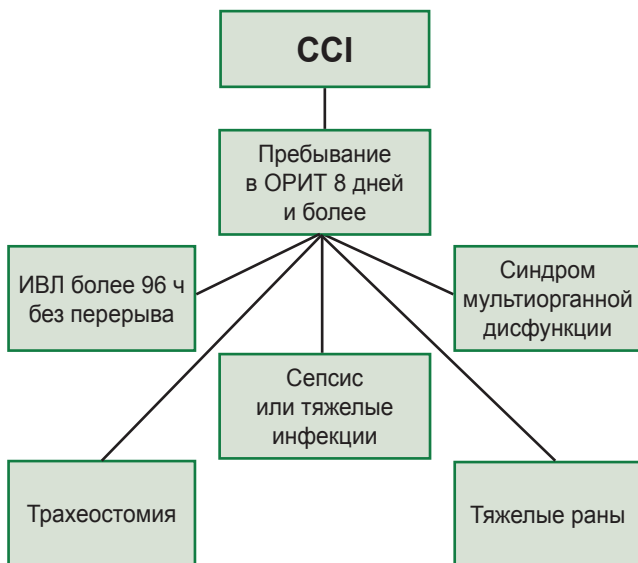


Рис. 1. Основные критерии развития CCI (по данным Research Triangle Institute [21])

(neuropathy of critical illness); миопатия критического заболевания (myopathy of critical illness); приобретенная слабость в отделении интенсивной терапии (ICU-acquired weakness) и синдром последствий интенсивной терапии (post intensive care syndrome) [7–10].

Разнообразие терминов связано с широким перечнем диагнозов острых состояний у пациентов. Окончание острой стадии заболевания не сопровождается улучшением состояния, болезнь переходит в длительную мультиорганную дисфункцию, которая при неблагоприятном течении перерастает в сепсис и мультиорганную недостаточность [11, 12].

Один из наиболее ранних критериев CCI — продолжительный период ИВЛ (21 день и более подряд в течение 6 ч в сутки и более) [13].

В качестве дополнительных критериев предложены ишемический инсульт, внутричерепные кровоизлияния, наличие трахеостомы, а также сепсис [14–18].

Некоторые авторы [19, 20] предлагают использовать термин «хроническое критическое заболевание» для пациентов, находящихся на интенсивной терапии более 7 сут, у которых наблюдаются органная дисфункция, нутритивная недостаточность, мышечная слабость, а также снижение когнитивных способностей при длительной госпитализации. Многие из этих пациентов не достигают функциональной независимости при прогнозе плохой долгосрочной выживаемости.

Research Triangle Institute определил следующие критерии развития CCI (рис. 1): пребывание в ОРИТ в течение 8 дней или более и наличие одного или более из пяти состояний: длительная ИВЛ более 96 ч без перерыва; трахеостомия; сепсис/тяжелые инфекции; тяжелые раны и синдром мультиорганной дисфункции (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) [21].

Следует учитывать, что длительное пребывание в ОРИТ с большей вероятностью приводит к нежелательным проблемам, поскольку это — один из факторов формирования CCI.

Эпидемиология

Распространенность CCI колеблется от 5 до 20% среди пациентов ОРИТ [13]. Такой широкий разброс можно объяснить отсутствием консенсуса по диагностическим критериям.

У большинства пациентов с CCI (>60%) диагностируется сепсис, который, как правило, развивается на фоне MOF. Госпитальная смертность составляет около 30%, годовичная выживаемость — менее 50%, к функциональной независимости возвращаются только 10% [22, 23].

В середине 1980-х гг. европейские исследователи сообщили, что MOF часто возникает без идентифицируемого очага инфекции [24]. Затем было установлено, что SIRS могут вызывать как инфицированные, так и неинфицированные травмы. В результате выявлены основные механизмы данного феномена — бактериальная транслокация, цитокиновый шторм, ишемия-реперфузия и т.д. [25]. Эпидемиологические исследования показали, что синдром MOF эволюционировал в бимодальный феномен со снижением ранней и увеличением поздней смертности [26–28].

Ранняя MOF возникает либо после первоначальной тяжелой травмы, либо после присоединения вторичной (нозокомиальной) инфекции [29].

Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) предложен для наблюдения за SIRS и призван объяснить повышенную восприимчивость к инфекции и бимодальное распределение пациентов. Как и SIRS, он представляет собой сложный и не полностью определенный паттерн иммунологических реакций в ответ на тяжелую инфекцию. Разница заключается в том, что SIRS — провоспалительный синдром, который направлен на уничтожение инфекционных организмов через активацию иммунной системы, а CARS, напротив, влияет на инактивацию иммунной системы и направлен на восстановление гомеостаза из воспалительного состояния. Кроме того, CARS обладает выраженным набором цитокинов и клеточных реакций и может оказывать мощное влияние на клинические исходы при сепсисе [30].

Современные диагностические и терапевтические возможности интенсивной терапии позволяют многим пациентам пережить острую фазу заболевания. Значительная часть пациентов с MOF выживает после длительного пребывания в отделении интенсивной терапии с последующим развитием CCI, которое характеризуется стойким воспалением, иммуносупрессией и катаболизмом [31]. Для пациентов, переживших начальный сепсис/травму, но ставших хронически тяжелообольными, был предложен но-

вый термин — синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PICS). Этот синдром был впервые описан L.F. Gentile и соавт. в 2012 г. [10] для лучшего понимания патофизиологии одновременно протекающих процессов непрерывного воспаления (известных как синдром системного воспалительного ответа), адаптивной иммуносупрессии (известной как синдром компенсаторного противовоспалительного ответа) и катаболизма белков.

Существуют клинические и лабораторные маркеры [20], которые используют для идентификации PICS. К клиническим относится пребывание в ОРИТ ≥ 14 дней и одновременное присутствие ≥ 3 инфекционных осложнений; к лабораторным — уровень С-реактивного белка более 50 мкг/дл в течение 2 сут и более; иммуносупрессия, характеризующаяся общим количеством лимфоцитов $< 0,80 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 сут; катаболизм с сывороточным альбумином $< 3,0$ г/дл, преальбумином < 10 мг/дл, потерей массы тела $> 10\%$ или ИМТ < 18 за время госпитализации (рис. 2).

Пациенты с PICS поступают в отделение интенсивной терапии после тяжелой травмы/инфекции, имеют значительную раннюю воспалительную и иммуносупрессивную реакцию, которая приводит к продолжающемуся повреждению органов, стойкому воспалению и подавлению иммунитета с потерей мышечной массы [32].

Известно, что при нормальных физиологических условиях незрелые миелоидные клетки (immature myeloid cells, IMC) дифференцируются в гранулоциты, моноциты/макрофаги и дендритные клетки, однако у септического пациента воспалительная среда изменяется и созревание нарушается. При тяжелом сепсисе/септическом шоке в каскад сигнальных молекул включаются IL-6, IL-10, IL-12, dsRNA, IFN- γ , VEGF, G-CSF, GM-CSF, LPS, SCF, IL-1 β , IL-13, IL-17, S100A8/9 простагландины, SAA и CCL2 [33, 34]. IMC, преимущественно гранулоциты, обладают глубокими супрессивными свойствами, являются провоспалительными клетками и носителями «плохих» антигенов.

Ключевыми факторами стойкого воспаления и иммуносупрессии являются миелоидные клетки-супрессоры (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) [26]. Они могут влиять практически на каждую клетку врожденного и адаптивного иммунитета хозяина [35]. Уменьшение числа зрелых миелоидных клеток приводит к значительному увеличению MDSCs, которые действуют через несколько механизмов, способствующих воспалению и глобальному подавлению адаптивной иммунной функции [35, 36].

Количество циркулирующих MDSCs у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком значитель-

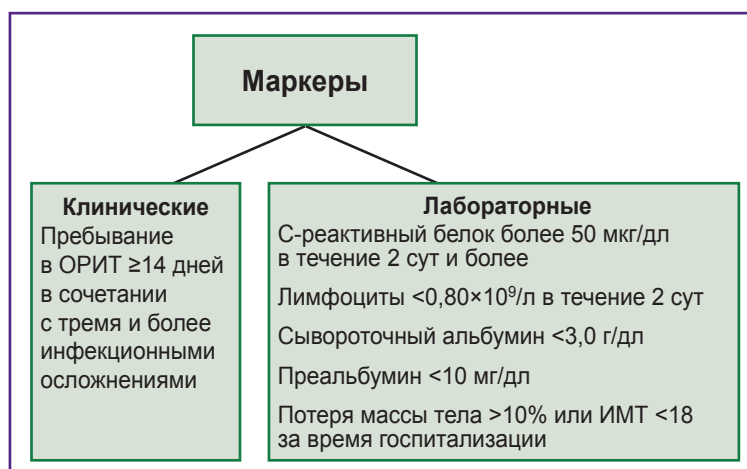


Рис. 2. Маркеры для идентификации PICS

но повышено в первые 28 дней от начала сепсиса. Первичный фенотип MDSCs является гранулоцитарным. В течение первых 24 ч пациенты с ранней смертностью (< 14 дней) имеют гораздо больше MDSCs, чем пациенты с благоприятным течением интенсивной терапии [32]. Быстрое уменьшение числа MDSCs наблюдается у пациентов при ранней выписке из отделения интенсивной терапии [37, 38].

Нарушение питания и нутритивная поддержка при хроническом критическом заболевании

Поврежденный мозг с его метаболическими потребностями, значительно превышающими метаболические потребности других органов, играет важнейшую роль в формировании белково-энергетической недостаточности. Отмечено, что недостаточность питания при возросшем метаболизме у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в ОРИТ составляет в среднем от 22 до 43% [39–41]. В этом аспекте нутритивная поддержка является важной составляющей терапии. Кроме того, энтеральное питание помогает поддерживать структурное [42] и функциональное состояние кишечника, включая активацию Т-клеточной ассоциации лимфоидной ткани [43] и активацию нейтрофилов [44]. Энтеральное питание позволяет сохранять слизистый барьер, который препятствует транслокации бактерий из просвета кишечника в кровоток и тем самым предупреждает распространение инфекции [45].

Согласно рекомендациям ESPEN (Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма), пациентам ОРИТ в первые 3 дня показано гипокалорийное энтеральное/парэнтеральное питание, не превышающее 70% энергетических потребностей. Увеличивать калорийность питания до 100% следует к 7-му дню [46]. Установлено [47, 48], что повышение калорийности питания $> 70\%$ в течение первых 12–24 ч после поступления в ОРИТ не приводит к сокращению

продолжительности пребывания там пациентов и улучшению их выживаемости.

Необходимо отметить, что объем энтерального/парентерального питания в США в среднем составляет от 35% до 42% от потребностей пациентов в энергии и белке, что значительно ниже рекомендаций ASPEN (Американского общества энтерального и парентерального питания) и ESPEN [46, 49].

Для поддержания синтеза и гомеостаза белка в клетках у критических пациентов ASPEN рекомендует доставлять белок в количестве не менее 1,2 г/кг в сутки, ESPEN — 1,3 г/кг в сутки [46, 49].

В то же время сообщается о непереносимости энтерального питания критическими пациентами в 30–75% случаев [50–53]. Наиболее распространенными симптомами непереносимости являются рвота, большой остаточный объем желудка, вздутие живота и диарея [50, 54].

Причинами плохой усвояемости энтерального питания (мальабсорбции) могут быть отдельные компоненты питательной смеси, особенно жиры. В отличие от длинноцепочечных триглицеридов, среднецепочечные триглицериды (medium-chain triglycerides, MCT) непосредственно всасываются в портальную циркуляцию и не требуют желчных солей [55].

Происхождение и тип белка также могут влиять на непереносимость. Белок, гидролизованный до пептидов, требует меньшего переваривания, что снижает риск мальабсорбции [56].

Желудочно-кишечный тракт в формировании хронического критического заболевания и полиорганной недостаточности

Развитие артериальной гипотензии различного генеза приводит к нарушению перфузии желудочно-кишечного тракта с последующим повреждением органов.

Тяжелая травма головного мозга нередко сопровождается развитием артериальной гипотензии, которая может быть обусловлена снижением системного сосудистого сопротивления в результате повреждения диэнцефальной области, нарастанием признаков дислокации головного мозга, развитием надпочечниковой недостаточности. Еще одной причиной гипотензии является падение сердечного выброса из-за снижения сократительной способности миокарда или гиповолемии, которая возникает в результате кровотечения, дегидратационной терапии, несахарного диабета и гипертермии. Гиповолемия инициирует централизацию кровообращения, что впоследствии приводит к ряду неблагоприятных последствий, таких как нарушение кровообращения в капиллярах, ишемия органов и тканей, отек тканей и полиорганная недостаточность [57].

Таким образом, уже с первых часов после черепно-мозговой травмы желудочно-кишечный тракт подвергается неблагоприятным воздействиям из-за централизации кровообращения и ишемизации кишечника.

Кишечник состоит из трех взаимосвязанных компонентов — эпителия, микробиоты и иммунной системы. Кроме того, кишечник содержит более 80% лимфоцитов от общего количества в организме [58].

Кишечник находится в состоянии постоянного обновления за счет мультипотентных стволовых клеток у основания крипты. Они дают начало четырем основным типам кишечных клеток: а) энтероцитам, которые поглощают питательные вещества и составляют >90% кишечных эпителиальных клеток; б) слизь-продуцирующим бокаловидным клеткам; в) гормон-продуцирующим энтероэндокринным клеткам; г) дефензин-продуцирующим клеткам Панета, которые защищают кишечные стволовые клетки и играют роль во взаимодействии кишечника с микробиотой. Путь от рождения, дифференцировки и миграции клеток по ворсинкам до апоптоза или люминального отслоения интактных клеток занимает у здорового человека всего 5–7 дней [59].

В последней четверти XX в. была выдвинута гипотеза о том, что кишечник является двигателем MODS [60].

Первоначальные теории о роли кишечника в критических заболеваниях предполагали, что гиперпроницаемость стенки кишки приводит к транслокации бактерий в системный кровоток с последующим их распространением по сосудистой системе. В реальности все оказалось значительно сложнее. Все элементы кишечника — эпителий, иммунная система и микробиом — подвержены критическим заболеваниям и могут в свою очередь вызывать каскад патологических реакций. Кроме того, изменения в кишечнике способны привести к локальным и к отдаленным нарушениям через изменения в гомеостатических процессах и защитных механизмах, а также к высвобождению токсических медиаторов в мезентериальную лимфу и в системный кровоток [60].

Было выдвинуто предположение, что критическое заболевание вызывает кишечную гиперпроницаемость, которая приводит к транслокации интактных бактерий в кровоток с последующими системными проявлениями [61].

Лимфатическая система также связывает кишечник с отдаленными органами. Кишечная лимфа вытекает из брыжеечного лимфатического протока и в конечном итоге присоединяется к легочному кровообращению [62]. Многочисленные модели критических заболеваний на животных показали, что перевязка брыжеечных лимфатических протоков ослабляет повреждение легких и активацию нейтрофилов и, что важно, улучшает выживаемость [63]. Кишечная лимфа, как правило, не содержит бактерий, эндотоксинов или цитокинов [64]. Вероятно, белковые или липидные факторы в кишечной лимфе стимулируют Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), приводя к активации в легких воспалительных нейтрофилов [65].

Особенности переработки липидов играют определенную роль в обеспечении транспортировки токсичной лимфы. Кишечный микросомальный белок пере-

носа триглицеридов (microsomal triglyceride transfer protein, Mttp) обеспечивает образование хиломикрон в просвете и поглощение липидов через лимфатическую систему [66].

Кишечная слизь является главным барьером, препятствующим попаданию пищеварительных ферментов на поверхность эпителия и вызывающим его разрушение [67]. Разрушение защитного барьера кишечной слизи при шоке или перитоните может быть ингибировано транексамовой кислотой, апротинином или 6-амидино-2-нафтил п-гуанидино-бензоат диметансульфонатом (Нафамостат) для подавления протеаз. Этот процесс приводит к улучшению выживаемости в доклинических моделях критического заболевания [68]. Защитные функции слизи могут способствовать предотвращению аутодигестии — процесса, разрушающего стенку кишечника, из-за присутствия в его просвете пищеварительных ферментов [69].

Микробиота у пациентов с хроническим критическим заболеванием

Микробиота человека состоит из более чем 40 триллионов бактерий, вирусов, архей и грибов, большинство из которых живут в кишечнике [70–72]. Применение новых методов исследования бактериальных популяций привело к увеличению объема фактических данных, указывающих на микробиом как на важный фактор в патофизиологии целого спектра заболеваний [73–77].

Микробиом защищает организм от инфекции, участвует в метаболизме лекарств, синтезе витаминов, питании. Нарушение гомеостаза микробиоты приводит к развитию воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из этого можно, воздействуя на микробиоту, предотвращать или даже лечить множество заболеваний [77].

В настоящее время микробиом признан отдельным органом с учетом его разнообразных ролей в обмене веществ, развитии иммунной системы и защите от патогенов, а также участия в метаболизме питательных веществ и сохранении слизистого барьера, в работе нервной системы кишечника и его моторике [78–80].

Большинство пациентов отделений интенсивной терапии получают антибиотики, которые, как известно, оказывают разрушительное воздействие на микробиом [81]. Они уничтожают комменсальную микробиоту, что приводит к увеличению вероятности вторичного проникновения патогенов и повышению устойчивости к антибиотикам [82]. Помимо антибиотиков, существует множество внешних модуляторов микробиоты кишечника: использование различных способов питания; ингибирование желудочной кислоты; применение седативных средств, опиоидов и вазопрессоров [76, 83].

Кишечная микробиота в значительной степени зависит от наличия энтеральных питательных веществ, а критическая болезнь помещает их в состояние острого голодания [84].

Кроме того, различные вмешательства (например, обеззараживание кожи, обработка полости рта) могут изменять специфические условия существования микробиоты, а инвазивные процедуры (эндотрахеальная интубация, внутрисосудистые катетеры) — нарушать естественные барьерные механизмы, открывая ворота для проникновения микробов и их пролиферации [85]. В связи с этим разрабатываются вмешательства в микробиом для профилактики или лечения травм и сепсиса, в частности использование пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков [77, 86].

Изменение микробного пейзажа. У пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, наблюдается дисбактериоз кишечной микробиоты [87, 88]. Кишечная микробиота тяжелобольных пациентов характеризуется меньшим разнообразием и меньшим количеством ключевых родов комменсалов (таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia coccooides*, *Ruminococcus gnavus*), а в некоторых случаях — увеличением (до 50% и более от всего разнообразия) одного рода, например *Escherichia/Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*, *Clostridium difficile* или *Staphylococcus* [89, 90].

Потеря разнообразия микробиома тесно связана с тяжестью состояния пациентов. Это подчеркивает клиническую значимость микробиома кишечника в интенсивной терапии критических состояний [88]. Здоровая кишечная микробиота защищает от наступления таких патогенов, как *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* и *C. difficile*. Неудивительно, что тяжелые инфекции, вызванные этими патогенами, часто встречаются у пациентов, недавно принимавших антибиотики. Их микробиота, вероятно, была нарушена, что привело к чрезмерному росту антибиотикорезистентных и условно-патогенных бактерий [91].

Большинство патогенов не действуют изолированно, поэтому инфекции имеют «полимикробные» фенотипы, а восприимчивость к инфекции может быть связана с исходным состоянием микробиоты [92] и тяжестью инфекционного процесса [93].

Влияние микробиома кишечника на отдаленные органы. Недавно была выдвинута гипотеза, что повреждение микробиома кишечника может привести к повреждению отдаленных органов. Экспериментальные исследования на мышах показали существование так называемых осей: ось «кишечник–легкие», ось «кишечник–мозг». Помимо цитокинов, коммуникация в этих осях, вероятно, опосредуется микробно-ассоциированными молекулярными паттернами: липополисахаридами, пептидогликаном и флагеллином, а также метаболитами микробиоты, которые способны транслоцироваться из кишечника в системный кровоток с последующим воздействием на иммунные клетки для усиления

регуляторных или провоспалительных реакций [94, 95]. Таким образом, кишечные бактерии могут осуществлять приток иммунных эффекторных клеток в отдаленные органы [96].

У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом отмечено высокое содержание кишечных бактерий в микробиомах легких, что коррелирует с высоким содержанием маркеров системного воспаления [97]. Другие исследования показали, что системное воздействие производных от микробиоты лигандов повышает активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов костного мозга, что усиливает уничтожение грамположительных и грамотрицательных патогенов в легких [93, 98].

Связь между микробиомом кишечника и мозгом осуществляется по многочисленным физиологическим каналам, включая нейроэндокринные и нейроиммунные пути и вегетативную нервную систему [99]. Бактерии, обнаруженные в кишечнике, способны создавать нейромедиаторы, которые можно обнаружить в центральной нервной системе [100]. Так, например, штамм *Lactobacillus brevis* может производить ГАМК [101].

Моноамины играют ключевую роль в передаче сигналов по оси «мозг–кишечник–микробиом» [102]; сюда входит серотонин, а также его предшественник триптофан [103] — ключевой фактор в лечении тяжелой депрессии. Микробные продукты, действующие на рецепторы человеческого мозга (ось «кишечник–мозг»), ответственны за энцефалопатию при циррозе печени и при развитии делирия у пожилых пациентов [104].

Такие взаимодействия между отдаленным органом и микробиомом кишечника все чаще рассматриваются в научной литературе как теория осей «кишечник–органы» («кишечник–легкие», «кишечник–мозг», «кишечник–почки» и «кишечник–печень») [105].

Синдром последствий интенсивной терапии

Общей проблемой для всех пациентов с ССИ является синдром последствий интенсивной терапии (post-intensive care syndrome). В 2012 г. этот термин был рекомендован для описания новых или ухудшающихся нарушений в физическом, когнитивном или психическом состоянии здоровья, возникающих после критического заболевания и сохраняющихся после госпитализации в острый период [106].

Пациенты с данным синдромом могут иметь следующие проблемы, приобретенные в результате пребывания в отделении интенсивной терапии: слабость, вызванную полиневропатией и миопатией [107–109]; кахексию или синдром истощения [110, 111]; дисфункцию органов [112]; хроническую боль [113]; сексуальную дисфункцию [114, 115]; проблемы психического здоровья, включая депрессию, тревогу или посттравматическое стрессовое расстройство [116, 117]; нейрокогнитивные нарушения [118].

Имеются работы, отражающие специфику синдрома последствий интенсивной терапии в различных областях медицины: в онкологии [119], педиатрии [120], гериатрии [121], а также оценку его влияния на качество жизни пациентов [122].

В 2015 г. под эгидой Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ, а также Объединения нейроанестезиологов и нейрореаниматологов и Союза реабилитологов России были выпущены клинические рекомендации, связанные с синдромом последствий интенсивной терапии, который определили его как «совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических, социальных и психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ» [122]. К типам осложнений этого синдрома были отнесены: когнитивные, психиатрические, вегетативные, нейромышечные, легочные осложнения, а также физический статус и качество жизни. Отмечено негативное влияние длительного постельного (bed-rest) режима на важнейшие системы организма: костно-мышечную, дыхательную, сердечно-сосудистую, метаболизм, мочеполовую, желудочно-кишечную и нервную. Особая значимость отведена иммобилизационному синдрому — комплексу полиорганных нарушений, связанных с нефизиологическим (феномен pop-use) ограничением двигательной и когнитивной активности больного вследствие органических нарушений ЦНС [123]. Иммобилизационный синдром формирует ортостатическую недостаточность, полинейропатию критических состояний (синдром приобретенной в ОРИТ слабости) и из-за слабости диафрагмы и межреберных мышц затрудняет переход пациента на самостоятельное дыхание [124].

Интенсивная терапия хронического критического заболевания

Одной из главных причин неуклонного увеличения количества пациентов с ССИ является недостаточная эффективность в решении проблем на этапе острой фазы заболевания. Важнейшие из них: вторичные повреждения мозга у пациентов неврологического и нейрохирургического профиля; белково-энергетическая недостаточность на фоне гиперкатаболизма/гиперметаболизма; нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, сочетающиеся с нарушениями микробиоты; нарушения иммунитета; формирование коморбидных осложнений с исходом в полиорганную недостаточность [125, 126].

Лечение данной категории пациентов требует комплексного, мультидисциплинарного подхода с привлечением большого количества специалистов и использованием разнообразных методов диагностики, лечения и широкого перечня медикаментозных средств [127].

В качестве профилактики ССИ используют «Пакет ABCDEFGH» [128–130] (ABCDE — основные, FGH —

дополнительные компоненты, направленные на предотвращение синдрома последствий интенсивной терапии):

А — airway management — управление дыхательными путями;

В — breathing trials — оценка дыхания, включая ежедневные перерывы механической вентиляции, выявление спонтанного пробуждения и возникновения спонтанного дыхания;

С — coordination of care and communication — выбор обезболивания и седации, координация ухода и коммуникации;

Д — delirium assessment — профилактика и оценка делирия;

Е — early mobility — ранняя двигательная активность и физические упражнения;

Ф — family and follow-up referrals — семья и связанные с ней направления;

Г — good communication — хорошая коммуникация (общение);

Н — handout materials — доступные информационные материалы.

Согласно рекомендации [122], в структуру мероприятий по предупреждению и лечению синдрома последствий интенсивной терапии входят:

1. Профилактика эмоциональных и когнитивных осложнений с рассмотрением вопросов по анальгоседации для профилактики делирия; профилактика нарушений циркадного ритма и профилактика когнитивно-афферентного диссонанса у пациентов ОРИТ.

2. Ранняя мобилизация как элемент реабилитационного процесса для пациентов в ОРИТ. Важное значение имеет профилактика дисфагии как фактора нутритивного дефицита, а также выбор технологии мобилизации в условиях ОРИТ. Необходимо осуществлять расчет нагрузок при планировании мобилизации. Особую значимость имеют вертикализация пациента, а также возможности проведения реабилитации больных в условиях ИВЛ и мониторинг состояния пациентов в процессе мобилизации.

3. Социализация пациентов в условиях ОРИТ при занятиях с эрготерапевтом.

К моменту формирования ССІ на фоне уменьшения проблем, связанных с острым периодом основного заболевания (для черепно-мозговой травмы острый период составляет от 2 до 10 нед в зависимости от клинической формы [131]), на первое место выходят последовательно возникающие коморбидные состояния и заболевания, которые значительно осложняют лечение и в большинстве случаев являются основной причиной летального исхода [132].

Коррекция коморбидных заболеваний осуществляется на фоне хронического воспаления, нарушений ауторегуляции гемодинамики, трофики, иммунитета, которые сочетаются с посткоматозными нарушениями сознания начиная с уровня безответного бодрствования (вегетативный статус) [133, 134].

Многие исследователи сообщают, что ранняя ре-

билитация послеоперационных пациентов [135–137] является эффективным методом предупреждения и лечения ССІ.

Заключение

Поставленный в 1985 г. вопрос о том, следует ли пытаться спасти хронических критических больных, остается актуальным и в наше время в связи с низкой эффективностью лечебных мероприятий и высокой частотой неблагоприятных исходов.

Необходимы проведение серьезных научных исследований по изучению патогенеза хронического критического заболевания и способов его диагностики, разработка патогенетически обоснованной интенсивной терапии и реабилитационного лечения, создание эффективной системы профилактики развития данного состояния.

Вклад авторов: А.Л. Парфёнов — идея и структура обзора, анализ литературы, написание текста; В.П. Разживин — поиск материала, научное редактирование рукописи; М.В. Петрова — концепция статьи, систематизация современных знаний по теме обзора.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care* 1985; 30(5): 339–347.

2. Hawkins R.B., Raymond S.L., Stortz J.A., Horiguchi H., Brakenridge S.C., Gardner A., Efron P.A., Bihorac A., Frederick M.S., Moore F.A., Moldawer L.L. Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Front Immunol* 2018; 9: 1511, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01511>.

3. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щёголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С.; Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 5–16, <https://doi.org/10.25692/acen.2020.1.1>.

Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A., Kondratyev A.N., Shchegolev A.V., Belkin A.A., Zaitsev O.S., Pryanikov I.V., Petrova M.V., Ivanova N.E., Gnedovskaya E.V., Ryabinkina Yu.V., Sergeev D.V., Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Fufaeva E.V., Petrikov S.S.; Russian Workinggroup on Chronic Disorders of Consciousness. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annaly klinicheskoy i*

experimental'noy neurologii 2020; 14(1): 5–16, <https://doi.org/10.25692/acen.2020.1.1>.

4. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2016; 80(1): 98–106, <https://doi.org/10.17116/neiro201680198-106>.

Potapov A.A., Krylov V.V., Gavrillov A.G., Kravchuk A.D., Likhterman L.B., Petrikov S.S., Talyпов A.E., Zakharova N.E., Oshorov A.V., Sychev A.A., Alexandrova E.V., Solodov A.A. Guidelines for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 2. Intensive care and neuromonitoring. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko* 2016; 80(1): 98–106, <https://doi.org/10.17116/neiro201680198-106>.

5. Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(4): 446–454, <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0210ci>.

6. Loss S.H., Nunes D.S.L., Franzosi O.S., Salazar G.S., Teixeira C., Vieira S.R.R. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29(1): 87–95, <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20170013>.

7. Shepherd S., Batra A., Lerner D.P. Review of critical illness myopathy and neuropathy. *Neurohospitalist* 2017; 7(1): 41–48, <https://doi.org/10.1177/1941874416663279>.

8. Tankisi H., de Carvalho M., Z'Graggen W.J. Critical illness neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2020; 37(3): 205–207, <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000658>.

9. Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370(17): 1626–1635, <https://doi.org/10.1056/nejmra1209390>.

10. Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A., Ang D., Bihorac A., McKinley B.A., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(6): 1491–1501, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318256e000>.

11. Mira J.C., Cuschieri J., Ozrazgat-Baslanti T., Wang Z., Ghita G.L., Loftus T.J., Stortz J.A., Raymond S.L., Lanz J.D., Hennessy L.V., Brumback B., Efron P.A., Baker H.V., Moore F.A., Maier R.V., Moldawer L.L., Brakenridge S.C. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level one trauma centers. *Crit Care Med* 2017; 45(12): 1989–1996, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002697>.

12. Tompkins R.G. Genomics of injury: The Glue Grant experience. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(4): 671–686, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000568>.

13. Loss S.H., Marchese C.B., Boniatti M.M., Wawrzyniak I.C., Oliveira R.P., Nunes L.N., Victorino J.A. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(3): 241–247, <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.12.002>.

14. Carson S.S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care* 2012; 57(6): 848–858, <https://doi.org/10.4187/respcare.01736>.

15. Darvall J.N., Boonstra T., Norman J., Murphy D., Bailey M., Iwashyna T.J., Bagshaw S.M., Bellomo R. Persistent critical illness: baseline characteristics, intensive care course, and cause of death. *Crit Care Resusc* 2019; 21(2): 110–118.

16. Bagshaw S.M., Stelfox H.T., Iwashyna T.J., Bellomo R., Zuege D., Wang X. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study. *Intensive Care Med* 2018; 44(12): 2134–2144, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5440-1>.

17. Sjoding M.W., Cooke C.R. Chronic critical illness: a growing legacy of successful advances in critical care. *Crit Care Med* 2015; 43(2): 476–477, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000780>.

18. Loss S.H., Oliveira R.P., Maccari J.G., Savi A., Boniatti M.M., Hetzel M.P., Dallegrave D.M., Balzano Pde C., Oliveira E.S., Höher J.A., Torelly A.P., Teixeira C. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015; 27(1): 26–35, <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20150006>.

19. Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370(2): 175–177, <https://doi.org/10.1056/nejmms1310675>.

20. Mira J.C., Brakenridge S.C., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin* 2017; 33(2): 245–258, <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.001>.

21. Kandilov A.M., Ingber M., Morley M., Coomer N.M., Dalton K., Gage B., Superina C., Kennell D. *Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations (CCIP-PR)*. NC: Research Triangle Institute; 2014.

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): 1341–1349, <https://doi.org/10.1111/eci.12547>.

23. Kahn J.M., Le T., Angus D.C., Cox C.E., Hough C.L., White D.B., Yende S., Carson S.S.; ProVent Study Group Investigators. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med* 2015; 43(2): 282–287, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000710>.

24. Goris R.J., te Boekhorst T.P., Nuytink J.K., Gimbrère J.S. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120(10): 1109–1115, <https://doi.org/10.1001/archsurg.1985.01390340007001>.

25. Chakraborty R.K., Burns B. Systemic inflammatory response syndrome 2021. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

26. Efron P.A., Mohr A.M., Bihorac A., Horiguchi H., Hollen M.K., Segal M.S., Baker H.V., Leeuwenburgh C., Moldawer L.L., Moore F.A., Brakenridge S.C. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery* 2018; 164(2): 178–184, <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.011>.

27. Dewar D.C., Tarrant S.M., King K.L., Balogh Z.J. Changes in the epidemiology and prediction of multiple-organ failure after injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(3): 774–779, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31827a6e69>.

28. Sauer A., Moore E.E., Johnson J.L., Chin T.L., Banerjee A., Sperry J.L., Maier R.V., Burlew C.C. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: still resource intensive, morbid, and lethal. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(3): 582–593, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000147>.

29. Moore F.A., Sauer A., Moore E.E., Haenel J.B., Burch J.M., Lezotte D.C. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40(4): 501–510, <https://doi.org/10.1097/00005373-199604000-00001>.

30. Ward N.S., Casserly B., Ayala A. The compensatory

anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008; 29(4): 617–625, <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.010>.

31. Rosenthal M.D., Kamel A.Y., Rosenthal C.M., Brakenridge S., Croft C.A., Moore F.A. Chronic critical illness: application of what we know. *Nutr Clin Pract* 2018; 33(1): 39–45, <https://doi.org/10.1002/ncp.10024>.

32. Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J., Efron P.A., Brakenridge S.C., Mohr A.M., Moore F.A., Moldawer L.L. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med* 2017; 45(2): 253–262, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002074>.

33. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(3):162–174, <https://doi.org/10.1038/nri2506>.

34. Dilek N., Vuillefroy de Silly R., Blancho G., Vanhove B. Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and recent advances in their role in transplant tolerance. *Front Immunol* 2012; 3: 208, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00208>.

35. Zhou H., Jiang M., Yuan H., Ni W., Tai G. Dual roles of myeloid-derived suppressor cells induced by Toll-like receptor signaling in cancer. *Oncol Lett* 2021; 21(2): 149, <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12410>.

36. Chun E., Lavoie S., Michaud M., Gallini C.A., Kim J., Soucy G., Odze R., Glickman J.N., Garrett W.S. CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell population and function. *Cell Rep* 2015; 12(2): 244–257, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.024>.

37. Janols H., Bergenfelz C., Allaoui R., Larsson A.M., Rydén L., Björnsson S., Janciauskiene S., Wullt M., Bredberg A., Leandersson K. A high frequency of MDSCs in sepsis patients, with the granulocytic subtype dominating in gram-positive cases. *J Leukoc Biol* 2014; 96(5): 685–693, <https://doi.org/10.1189/jlb.5hi0214-074r>.

38. Mathias B., Delmas A.L., Ozrazgat-Baslanti T., Vanzant E.L., Szpila B.E., Mohr A.M., Moore F.A., Brakenridge S.C., Brumback B.A., Moldawer L.L., Efron P.A.; the Sepsis, Critical Illness Research Center Investigators. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Ann Surg* 2017; 265(4): 827–834, <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001783>.

39. Imoberdorf R., Meier R., Krebs P., Hangartner P.J., Hess B., Stäubli M., Wegmann D., Rühlin M., Ballmer P.E. Prevalence of undernutrition on admission to Swiss hospitals. *Clin Nutr* 2010; 29: 38–41, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.06.005>.

40. Pirlich M., Schütz T., Kemps M., Luhman N., Minko N., Lübke H.J., Rosnagel K., Willich S.N., Lochs H. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition* 2005; 21(3): 295–300, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.023>.

41. Marinho R., Pessoa A., Lopes M., Rosinhas J., Pinho J., Silveira J., Amado A., Silva S., Oliveira B.M.P.M., Marinho A., Jager-Wittenaar H. High prevalence of malnutrition in Internal Medicine wards — a multicentre ANUMEDI study. *J Intern Med* 2020; 266: 82–88, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.031>.

42. Groos S., Hunefeld G., Luciano L. Parenteral versus enteral nutrition: morphological changes in human adult intestinal mucosa. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996; 28(1): 61–74.

43. Yamamoto S., Allen K., Jones K.R., Cohen S.S., Reyes K., Huhmann M.B. Meeting calorie and protein needs in the critical care unit: a prospective observational pilot study. *Nutr Metab Insights* 2020; 13: 1178638820905992, <https://doi.org/10.1177/1178638820905992>.

44. Meyer J., Yurt R.W., Duhaney R., Hesse D.G., Tracey K.J., Fong Y., Richardson D., Calvano S., Dineen P., Shires G.T. Differential neutrophil activation before and after endotoxin infusion in enterally versus parenterally fed volunteers. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167(6): 501–509.

45. Jung C.Y., Bae J.M. Pathophysiology and protective approaches of gut injury in critical illness. *Yeungnam Univ J Med* 2021; 38(1): 27–33, <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00703>.

46. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38(1): 48–79, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>.

47. Chapman M., Peake S.L., Bellomo R., Davies A., Deane A., Horowitz M., Hurford S., Lange K., Little L., Mackle D., O'Connor S., Presneill J., Ridley E., Williams P., Young P.; TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N Eng J Med* 2018; 379(19): 1823–1834, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811687>.

48. Yamamoto S., Allen K., Jones K.R., Cohen S.S., Reyes K., Huhmann M.B. Meeting calorie and protein needs in the critical care unit: a prospective observational pilot study. *Nutr Metab Insights* 2020; 13: 1178638820905992, <https://doi.org/10.1177/1178638820905992>.

49. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C.; Society of Critical Care Medicine; American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(2): 159–211, <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>.

50. Gungabissoon U., Hacquoil K., Bains C., Irizarry M., Dukes G., Williamson R., Deane A.M., Heyland D.K. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39(4): 441–448, <https://doi.org/10.1177/0148607114526450>.

51. Blaser A.R., Starkopf J., Kirsimägi Ü., Deane A.M. Definition, prevalence, and outcome of feeding intolerance in intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58(8): 914–922, <https://doi.org/10.1111/aas.12302>.

52. Atasever A.G., Ozcan P.E., Kasali K., Abdullah T., Orhun G., Senturk E. The frequency, risk factors, and complications of gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition in critically ill patients. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 385–391, <https://doi.org/10.2147/tcrm.s158492>.

53. Merchan C., Altshuler D., Aberle C., Papadopoulos J., Schwartz D. Tolerability of enteral nutrition in mechanically ventilated patients with septic shock who require vasopressors. *J Intensive Care Med* 2017; 32(9): 540–546, <https://doi.org/10.1177/0885066616656799>.

54. Faramarzi E., Mahmoodpoor A., Hamishehkar H., Shadvar K., Iranpour A., Sabzevari T., Sanaie S. Effect of gastric residual volume monitoring on incidence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients admitted to intensive care unit. *Pak J Med Sci* 2020; 36(2): 48–53, <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1321>.
55. Avgerinos K.I., Egan J.M., Mattson M.P., Kapogiannis D. Medium chain triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies. *Ageing Res Rev* 2020; 58: 101001, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.101001>.
56. Mentec H., Dupont H., Bocchetti M., Cani P., Ponche F., Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29(10): 1955–1961, <https://doi.org/10.1097/00003246-200110000-00018>.
57. Rzhetskaya R.E. Characteristics of hemodynamic disorders in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 606179, <https://doi.org/10.1155/2012/606179>.
58. Thome J.J., Yudanin N., Ohmura Y., Kubota M., Grinshpun B., Sathaliyawala T., Kato T., Lerner H., Shen Y., Farber D.L. Spatial map of human T cell compartmentalization and maintenance over decades of life. *Cell* 2014; 159(4): 814–828, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.026>.
59. Clevers H.C., Bevins C.L. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289–311, <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183744>.
60. Meng M., Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23(2): 143–148, <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000386>.
61. Nagpal R., Yadav H. Bacterial translocation from the gut to the distant organs: an overview. *Ann Nutr Metab* 2017; 71(Suppl 1): 11–16, <https://doi.org/10.1159/000479918>.
62. Deitch E.A. Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *Surgeon* 2012; 10(6): 350–356, <https://doi.org/10.1016/j.surge.2012.03.003>.
63. Senthil M., Brown M., Xu D.Z., Lu Q., Feketeova E., Deitch E.A. Gut-lymph hypothesis of systemic inflammatory response syndrome/multiple-organ dysfunction syndrome: validating studies in a porcine model. *J Trauma* 2006; 60(5): 958–967, <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000215500.00018.47>.
64. Reino D.C., Pisarenko V., Palange D., Doucet D., Bonitz R.P., Lu Q., Colorado I., Sheth S.U., Chandler B., Kannan K.B., Ramanathan M., Xu D.Z., Deitch E.A., Feinman R. Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice. *PLoS One* 2011; 6(8): e14829, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014829>.
65. Reino D.C., Palange D., Feketeova E., Bonitz R.P., Xu D.Z., Lu Q., Sheth S.U., Peña G., Ulloa L., De Maio A., Feinman R., Deitch E.A. Activation of toll-like receptor 4 is necessary for trauma hemorrhagic shock-induced gut injury and polymorphonuclear neutrophil priming. *Shock* 2012; 38(1): 107–114, <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318257123a>.
66. Xie Y., Newberry E.P., Young S.G., Robine S., Hamilton R.L., Wong J.S., Luo J., Kennedy S., Davidson N.O. Compensatory increase in hepatic lipogenesis in mice with conditional intestine-specific Mttp deficiency. *J Biol Chem* 2006; 281(7): 4075–4086, <https://doi.org/10.1074/jbc.m510622200>.
67. Chang M., Alsaigh T., Kistler E.B., Schmid-Schönbein G.W. Breakdown of mucin as barrier to digestive enzymes in the ischemic rat small intestine. *PLoS One* 2012; 7(6): e40087, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040087>.
68. DeLano F.A., Hoyt D.B., Schmid-Schönbein G.W. Pancreatic digestive enzyme blockade in the intestine increases survival after experimental shock. *Sci Transl Med* 2013; 5(169): 169ra11, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005046>.
69. Schmid-Schönbein G.W., DeLano F.A., Penn A.H., Kistler E. An elementary analysis of physiologic shock and multi-organ failure: the autodigestion hypothesis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012: 3114–3115, <https://doi.org/10.1109/embc.2012.6346623>.
70. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016; 164(3): 337–340, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>.
71. Liu S., Zhao W., Lan P., Mou X. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell* 2021; 12(5): 331–345, <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00745-3>.
72. Oami T., Chihade D.B., Coopersmith C.M. The microbiome and nutrition in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25(2): 145–149, <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000582>.
73. Nakov R., Segal J.P., Settanni C.R., Bibbò S., Gasbarrini A., Cammarota G., Ianiro G. Microbiome: what intensivists should know. *Minerva Anesthesiol* 2020; 86(7): 777–785, <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14278-0>.
74. Dickson R.P. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med* 2016; 4(1): 59–72, [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00427-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00427-0).
75. Otani S., Chihade D.B., Coopersmith C.M. Critical illness and the role of the microbiome. *Acute Med Surg* 2018; 6(2): 91–94, <https://doi.org/10.1002/ams2.383>.
76. Haak B.W., Wiersinga W.J. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(2): 135–143, [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30119-4](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30119-4).
77. Panigrahi P., Parida S., Nanda N.C., Satpathy R., Pradhan L., Chandel D.S., Baccaglini L., Mohapatra A., Mohapatra S.S., Misra P.R., Chaudhry R., Chen H.H., Johnson J.A., Morris J.G., Paneth N., Gewolb I.H. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature* 2017; 548(7668): 407–412, <https://doi.org/10.1038/nature23480>.
78. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The gastrointestinal microbiome: a review. *Vet Intern Med* 2018; 32(1): 9–25, <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>.
79. Weiss G.A., Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(16): 2959–2977, <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>.
80. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336(6086): 1262–1267, <https://doi.org/10.1126/science.1223813>.
81. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323–2329, <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>.
82. Iizumi T., Battaglia T., Ruiz V., Perez Perez G.I. Gut

microbiome and antibiotics. *Arch Med Res* 2017; 48(8): 727–734, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.004>.

83. Haak B.W., Levi M., Wiersinga W.J. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23(2): 167–174, <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000389>.

84. Morowitz M.J., Carlisle E.M., Alverdy J.C. Contributions of intestinal bacteria to nutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin North Am* 2011; 91(4): 771–785, <https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.05.001>.

85. Kitsios G.D., Morowitz M.J., Dickson R.P., Huffnagle G.B., McVerry B.J., Morris A. Dysbiosis in the ICU: microbiome science coming to the bedside. *J Crit Care* 2017; 38: 84–91, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.029>.

86. Kasatpibal N., Whitney J.D., Saokaew S., Kengkla K., Heitkemper M.M., Apisarnthanarak A. Effectiveness of probiotic, prebiotic, and synbiotic therapies in reducing postoperative complications: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017; 64(Suppl 2): 153–160, <https://doi.org/10.1093/cid/cix114>.

87. Lankelma J.M., van Vught L.A., Belzer C., Schultz M.J., van der Poll T., de Vos W.M., Wiersinga W.J. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2017; 43(1): 59–68, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4613-z>.

88. Moron R., Galvez J., Colmenero M., Anderson P., Cabeza J., Rodriguez-Cabezas M.E. The importance of the microbiome in critically ill patients: role of nutrition. *Nutrients* 2019; 11(12): 3002, <https://doi.org/10.3390/nu11123002>.

89. Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., Tiedje J., Gilbert J.A., Zaborina O., Alverdy J.C. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio* 2014; 5(5): e1361–e1314, <https://doi.org/10.1128/mbio.01361-14>.

90. Ojima M., Motooka D., Shimizu K., Gotoh K., Shintani A., Yoshiya K., Nakamura S., Ogura H., Iida T., Shimazu T. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1628–1634, <https://doi.org/10.1007/s10620-015-4011-3>.

91. Pamer E.G. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 2016; 352(6285): 535–538, <https://doi.org/10.1126/science.aad9382>.

92. Hojo M., Asahara T., Nagahara A., Takeda T., Matsumoto K., Ueyama H., Matsumoto K., Asaoka D., Takahashi T., Nomoto K., Yamashiro Y., Watanabe S. Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci* 2018; 63(11): 2940–2949, <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5122-4>.

93. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D., Hoogendijk A.J., de Beer R., de Vos A., Belzer C., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut* 2016; 65(4): 575–583, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309728>.

94. Schuijt T.J., van der Poll T., de Vos W.M., Wiersinga W.J. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol* 2013; 21(5): 221–29, <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.02.001>.

95. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A.,

Morrison M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15(1): 55–63, <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>.

96. Gray J., Oehrle K., Worthen G., Alenghat T., Whitsett J., Deshmukh H. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Sci Transl Med* 2017; 9(376): aaf9412, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf9412>.

97. Siwicka-Gieroba D., Czarko-Wicha K. Lung microbiome — a modern knowledge. *Cent Eur J Immunol* 2020; 45(3): 342–345, <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101266>.

98. Lankelma J.M., Birnie E., Weehuizen T.A.F., Scicluna B.P., Belzer C., Houtkooper R.H., Roelofs J.J.T.H., de Vos A.F., van der Poll T., Budding A.E., Wiersinga W.J. The gut microbiota as a modulator of innate immunity during melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(4): e0005548, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005548>.

99. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J., Stanton C., Cryan J.F., Dinan T.G. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014; 28(8): 1221–1238, <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>.

100. Wall R., Cryan J.F., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Dinan T.G., Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. In: *Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease*. Lyte M., Cryan J.F. (editors). New York: Springer; 2014; p. 221–239, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_10.

101. Barrett E., Ross R.P., O’Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012; 113(2): 411–417, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>.

102. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog* 2013; 9(11): e1003726, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003726>.

103. O’Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32–48, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.

104. Bajaj J.S. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes* 2014; 5(3): 397–403, <https://doi.org/10.4161/gmic.28684>.

105. Jacobs M.C., Haak B.W., Hugenoltz F., Wiersinga W.J. Gut microbiota and host defense in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23(4): 257–263, <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000424>.

106. Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., Bemis-Dougherty A., Berney S.C., Bienvenu O.J., Brady S.L., Brodsky M.B., Denehy L., Elliott D., Flatley C., Harabin A.L., Jones C., Louis D., Meltzer W., Muldoon S.R., Palmer J.B., Perme C., Robinson M., Schmidt D.M., Scruth E., Spill G.R., Storey C.P., Render M., Votto J., Harvey M.A. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders’ conference. *Crit Care Med* 2012; 40(2): 502–509, <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318232da75>.

107. Rengel K.F., Hayhurst C.J., Pandharipande P.P., Hughes C.G. Long-term cognitive and functional impairments after critical illness. *Anesth Analg* 2019; 128(4): 772–780, <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000004066>.

108. Latronico N., Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(10): 931–941, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70178-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70178-8).
109. Macht M., Wimbish T., Clark B.J., Benson A.B., Burnham E.L., Williams A., Moss M. Post-extubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care* 2011; 15(5): R231, <https://doi.org/10.1186/cc10472>.
110. Abunnaja S., Cuvillo A., Sanchez J.A. Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: state of the art. *Nutrients* 2013; 5(2): 608–623, <https://doi.org/10.3390/nu5020608>.
111. Reid C.L., Campbell I.T., Little R.A. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 2004; 23(2): 273–280, [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00129-8](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00129-8).
112. Opal S.M. Immunologic alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(5): 569–580, <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287865>.
113. Kemp H.I., Laycock H., Costello A., Brett S.J. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123(2): e372–e384, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.025>.
114. Griffiths J., Gager M., Alder N., Fawcett D., Waldmann C., Quinlan J. A self-report-based study of the incidence and associations of sexual dysfunction in survivors of intensive care treatment. *Intensive Care Med* 2006; 32(3): 445–451, <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0048-7>.
115. Ulvik A., Kvåle R., Wentzel-Larsen T., Flaatten H. Sexual function in ICU survivors more than 3 years after major trauma. *Intensive Care Med* 2008; 34(3): 447–453, <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0936-0>.
116. Myhren H., Ekeberg O., Tøien K., Karlsson S., Stokland O. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care* 2010; 14(1): R14, <https://doi.org/10.1186/cc8870>.
117. Winters B.D., Eberlein M., Leung J., Needham D.M., Pronovost P.J., Sevransky J.E. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38(5): 1276–1283, <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181d8cc1d>.
118. Torgersen J., Hole J.F., Kvåle R., Wentzel-Larsen T., Flaatten H. Cognitive impairments after critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55(9): 1044–1051, <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02500.x>.
119. Gunderson C.C., Walter A.C., Ruskin R., Ding K., Moore K.N. Post-intensive care unit syndrome in gynecologic oncology patients. *Support Care Cancer* 2016; 24(11): 4627–4632, <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3305-0>.
120. Manning J.C., Pinto N.P., Rennick J.E., Colville G., Curley M.A.Q. Conceptualizing post intensive care syndrome in children — the PICS-p framework. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19(4): 298–300, <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001476>.
121. Wang S., Allen D., Kheir Y.N., Campbell N., Khan B. Aging and post-intensive care syndrome: a critical need for geriatric psychiatry. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26(2): 212–221, <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.05.016>.
122. Федерация анестезиологов-реаниматологов РФ. Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов. Союз реабилитологов России. *Реабилитация в интенсивной терапии (РеабИТ). Клинические рекомендации*. 2015.
- Federation of Anesthesiologists-Resuscitators of Russian Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators. Union of Rehabilitologists of Russia. *Reabilitatsiya v intensivnoy terapii (ReabIT). Klinicheskie rekomendatsii* [Rehabilitation in intensive care (ReabIT). Clinical guidelines]. 2015.
123. Белкин А.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н., Боровских С.В., Халин А.В. Bed-rest режим в интенсивной терапии и реанимации. *Медицина-Урал* 2014; 8: 15–21.
- Belkin A.A., Davydova N.S., Leyderman I.N., Borovskikh S.V., Khalin A.V. Bed-rest in intensive care and resuscitation. *Meditsina-Ural* 2014; 8: 15–21.
124. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова* 2018; 2: 12–23, <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2018-2-12-23>.
- Belkin A.A. Syndrome effects of intensive therapy — post intensive care syndrome (PICS). *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova* 2018; 2: 12–23, <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2018-2-12-23>.
125. Xing C., Arai K., Lo E.H., Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke* 2012; 7(5): 378–385, <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>.
126. Sharma R., Shultz S.R., Robinson M.J., Belli A., Hibbs M.L., O'Brien T.J., Semple B.D. Infections after a traumatic brain injury: the complex interplay between the immune and neurological systems. *Brain Behav Immun* 2019; 79: 63–74, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.034>.
127. Marehbian J., Muehlschlegel S., Edlow B.L., Hinson H.E., Hwang D.Y. Medical management of the severe traumatic brain injury patient. *Neurocrit Care* 2017; 27(3): 430–446, <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0408-5>.
128. Harvey M.A., Davidson J.E. Postintensive care syndrome: right care, right now... and later. *Crit Care Med* 2016; 44(2): 381–385, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001531>.
129. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Nakamura K., Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 2019; 6(3): 233–246, <https://doi.org/10.1002/ams2.415>.
130. Ely E.W. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med*; 45(2): 321–330, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002175>.
131. Лихтерман Л.Б. Принципы современной периодизации течения черепно-мозговой травмы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 1990; 54(6): 13–16.
- Likhterman L.B. Principles of modern periodization of the course of traumatic brain injury. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko* 1990; 54(6): 13–16.
132. Парфенов А.Л., Петрова М.В., Пичугина И.М., Лугинина Е.В. Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология* 2020; 16(4): 72–89, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-72-89>.
- Parfenov A.L., Petrova M.V., Pichugina I.M., Luginina E.V. Comorbidity development in patients with severe brain injury resulting in chronic critical condition (review).

Obsaa reanimatologia 2020; 16(4): 72–89, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-72-89>.

133. Iwashyna T.J., Hodgson C.L., Pilcher D., Orford N., Santamaria J.D., Bailey M., Bellomo R. Towards defining persistent critical illness and other varieties of chronic critical illness. *Crit Care Resusc* 2015; 17(3): 215–218.

134. Iwashyna T.J., Hodgson C.L., Pilcher D., Bailey M., Bellomo R. Persistent critical illness characterised by Australian and New Zealand ICU clinicians. *Crit Care Resusc* 2015; 17(3): 153–158.

135. Chiung-Jui Su D., Yuan K.S., Weng S.F., Hong R.B., Wu M.P., Wu H.M., Chou W. Can early rehabilitation after total hip arthroplasty reduce its major complications and

medical expenses? Report from a nationally representative cohort. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 641958, <https://doi.org/10.1155/2015/641958>.

136. Bugbee W.D., Pulido P.A., Goldberg T., D'Lima D.D. Use of an anti-gravity treadmill for early postoperative rehabilitation after total knee replacement: a pilot study to determine safety and feasibility. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2016; 45(4): E167–E173.

137. Michot A., Stoeckle E., Bannel J.D., Colombani S., Sargos P., Brouste V., Italiano A., Kind M. The introduction of early patient rehabilitation in surgery of soft tissue sarcoma and its impact on post-operative outcome. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(12): 1678–1684, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.173>.