

ГЕНОМНАЯ МЕДИЦИНА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

П. И. МИРОНОВ¹, А. У. ЛЕКМАНОВ²

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, Россия

²НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Обзор литературы посвящен одной из актуальных проблем современной интенсивной терапии – персонализированной терапии сепсиса. Приведено современное определение понятия геномики, и проведен анализ имеющихся по данной проблеме данных, обсуждены преимущества и недостатки такого подхода в интенсивной терапии. Особое внимание уделено перспективам использования генетических биомаркеров в оценке тяжести состояния и прогноза исхода при сепсисе.

Ключевые слова: персонализированная медицина, сепсис, геномика, оценка тяжести состояния

Для цитирования: Миронов П. И., Лекманов А. У. Геномная медицина и персонализированная терапия сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 35-43. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-35-43

GENOMIC MEDICINE AND PERSONALIZED MANAGEMENT OF SEPSIS

P. I. MIRONOV¹, A. U. LEKMANOV²

¹Bashkirsky State Medical University, Ufa, Russia

²Research Institute of Children's Surgery by N. I. Pirogov Russian Research Institute Medical University, Moscow, Russia

The review is devoted to one of the most critical issues of modern intensive care – personalized management of sepsis. The current definition of genomics has been given, and data available on the above issue have been analyzed, advantages and limitations of this approach in the intensive care have been discussed. The special emphasis is put on the prospect of using genetic biomarkers for sepsis severity score and prediction of sepsis outcome.

Key words: personalized medicine, sepsis, genomics, severity score

For citations: Mironov P.I., Lekmanov A.U. Genomic medicine and personalized management of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 35-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-35-43

Каждый человек по-разному реагирует на стресс, окружающую среду, болезнь и на медицинские процедуры. Во многом это связано с его генетикой. Геном человека может содержать от 20 000 до 23 000 генов. Более 99% последовательности ДНК идентичны у всех людей. Индивидуальные различия, свойственные оставшемуся 1% генома, помогают объяснить эти различия. Разные лица могут иметь небольшие изменения в определенных генах, и некоторые люди могут иметь гены, которых у других нет. Эта информация может использоваться для прогноза реакции пациента на те или иные лекарственные средства, для диагностики конкретного заболевания или оценки потенциальной предрасположенности к его развитию у индивидуума [16].

Ученые продолжают находить все новые способы выявления тонких генных различий, вызывающих большую разницу в состоянии здоровья. Это понимание может привести к определению более эффективных способов профилактики, диагностики и лечения многих заболеваний. Геномная медицина описывает эти усилия. Геномная медицина – это своеобразная смесь между генетикой и традиционной доказательной медициной в классическом понимании. На настоящем этапе ее главная цель – разработка и проведение диагностических тестов, позволяющих установить риск развития, прогноз заболевания и выявить новые методы лечения известных болезней [National Institutes of Health [www.nih.gov/about/discovery/technology/personalmed.](http://www.nih.gov/about/discovery/technology/personalmed.htm)

http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf]. В сущности, это «адаптация терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретное лечение» [http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf].

Хотя геномная медицина находится в самом начале своего развития, ей уже удалось достигнуть определенных успехов в некоторых областях медицины (например, при оценке повышенного риска развития рака молочной железы у женщин на основе изучения мутации гена *BRCA*, раннего обнаружения лиц с мутациями в генах, которые повышают риск рака толстой кишки, в прогнозе болезни мутация некоторых генов может предотвратить внезапную сердечную смерть при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, некоторые специфические мутации связаны с более высокой вероятностью выживания для определенных типов рака легких и лейкоза) [National Institute of General Medical Sciences www.nigms.nih.gov/Research/FeaturedPrograms/PGRNBackground/pgrn_faq.htm].

В клинической медицине эта концептуальная парадигма идентифицирована как «персонализированная медицина». Концепция персонализированной медицины поддерживается большинством стран на государственном уровне. Ее основу составляют геномные исследования. Решающим шагом

в создании персонализированной медицины стала расшифровка генома человека. С ее реализацией появилась возможность получать информацию об индивидуальных биологических особенностях конкретного пациента, что позволяет прогнозировать характер возникновения и течения заболевания, а также реакцию индивидуума на определенные виды лечения [19, 30].

Трудности внедрения геномной медицины при сепсисе

Сепсис и генетика уже очень давно являются неразрывными. Согласно биографическим данным, в семье Луи Пастера трое из пяти детей умерли от «лихорадки» за период с 1859 по 1866 г. И только в 1877 г. Пастер предложил микробную теорию развития воспалительных заболеваний [49]. Микробная теория объясняет возникновение инфекционного заболевания, однако она не отвечает на вопрос о различиях в заболеваемости лиц, живущих в одинаковом микробном окружении.

Очевидно, что развитие инфекции является взаимообусловленным процессом, включающим средовые (внешние), а также генетические и иммунные (внутренние) факторы. Причем важна как генетика патогена, так и генетика хозяина. Геномная медицина в ее нынешнем понимании – это попытки интегрировать клинический фенотип пациента с его молекулярно-генетическими данными, чтобы определить наиболее выгодный для него вид лечения. Это работа по интеграции клинических, генетических и патобиологических данных, связанных с ответом на лечение для классификации различных подтипов одного и того же заболевания. Однако процесс разработки и сертификации биомаркеров для идентификации подтипов сепсиса является длительным и трудоемким как с научной, так и нормативной и коммерческой точек зрения. Несмотря на наличие более 1 000 публикаций о генетических детерминантах сепсиса, это пока не привело к появлению диагностического теста, помогающего определиться с тактикой лечения больного [34].

Большинство рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), которые были посвящены таргетной терапии сепсиса, проводили либо на очень гетерогенной популяции больных, либо, наоборот, с использованием очень жестких критериев включения (в зависимости от степени полиорганной недостаточности или наличия септического шока), или в условиях отсутствия технологий для точной классификации сепсиса на молекулярном уровне [7, 27].

Кроме того, известно, что, помимо индивидуальных особенностей ответа макроорганизма на инфекцию, часть микроорганизмов характеризуется высокой способностью к модуляции своего генома и, соответственно, эффективно развивающейся антибиотикорезистентностью. Это обеспечивает индивидуальные генетически детерминированные различия в терапевтическом ответе на антиинфекционные препараты. То есть фармако-

генетические исследования могут в перспективе помочь в подборе индивидуальных препаратов и их дозировок для лучшего обеспечения терапевтического ответа при сепсисе. Причем учет фармакогенетических факторов уже внедряется в рутинную клиническую практику США. На сайте FDA, по данным на 01.05.2016 г., уже опубликован список из 160 препаратов, для которых рекомендуется генетическое тестирование до начала их приема [<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/farmacogenetics/usm083378.htm>].

Понятно, что существуют принципиальные различия между хроническими заболеваниями, такими как рак и астма (где получены наиболее значимые успехи при использовании молекулярно-биологических маркеров), и таким острым состоянием, как сепсис. При сепсисе биомаркеры должны быть определены в течение нескольких часов с момента поступления больного в клинику, в отличие от хронических заболеваний, когда они могут быть идентифицированы в течение нескольких дней или недель. Это ограничивает применение потенциально передовой диагностической стратегии, такой как экспрессия генов на микрочипах.

Недавние ретроспективные исследования предполагают, что на основе анализа экспрессии генов (Nanostring технологии) можно не только дифференцировать сепсис от клинически сходных неинфекционных состояний, но и выделять определенные его подтипы, а также оценить, насколько отличаются эти подтипы больных по чувствительности на различные процедуры, в частности на кортикостероидную терапию [10, 46]. Но пока эта концепция остается сложной для клинической реализации в проспективных моделях.

Причем за последнее десятилетие стало ясно, что иммунология и клиническое течение сепсиса слишком неоднозначны, чтобы просто рассматривать их как индуцированную гипертвороспалительным ответом полиорганную недостаточность. Стало очевидно, что про- и противовоспалительный ответ формируются одновременно [12, 21].

В 2016 г. консенсусом экспертов предложены новое определение сепсиса и новые критерии его диагностики (Сепсис-3) [38]. Однако это определение также страдает от тех же ограничений, что и более старые дефиниции: отсутствие адекватных диагностических инструментов, позволяющих отличить стерильное воспаление от инфекции в дебюте заболевания. Клинические последствия этого могут быть фатальными, так как отсрочка применения антибиотиков даже на 1 ч увеличивает риск смертности от сепсиса [13], в то же время как социальные последствия из-за приема антибиотиков неизвестны [20].

Возможно, что идентификация сепсиса на основании признаков органной дисфункции позволяет в большей степени сконцентрироваться на конкретной патологии определенного пациента. И это позволяет подобрать терапию на основании кли-

нической картины, но в соответствии со стандартами персонализированной медицины [13]. Хотя, по мнению S. O. Simpson, полный отказ от критериев системного воспалительного ответа и ориентация на органную дисфункцию могут отодвинуть начало эффективной терапии и ухудшить выживаемость и, может быть, изменение клинического определения сепсиса не приведет к существенному снижению смертности [36].

Это особенно заметно при анализе положений Surviving Sepsis Campaign, 2016 [39]. Новая терминология добилась облегчения стратификации больных с высоким риском гибели (дихотомный подход), но пока не предлагает оценочных инструментов для идентификации пациентов с высокой степенью риска развития органной дисфункции при инфекционно-воспалительном процессе. Шкала q-SOFA даже самими разработчиками представляется как очень вероятностная система, требующая дальнейшей клинической апробации [38].

Скорее всего, в недалеком будущем, когда наши познания о клеточном метаболизме расширятся, нам придется снова объединить эти процессы в одну линейку диагностического и лечебного воздействия, лишь разграничив во времени, основываясь на данных мониторинга инфекции. В этом вопросе очень перспективным представляется поиск новых геномных биомаркеров, по которым можно отличить сепсис от стерильного воспаления.

Подходы к реализации геномной медицины в лечении сепсиса

Именно недостаток фундаментальных исследований, позволяющих идентифицировать точки приложения для поиска инструментов оценки прогноза сепсиса, явился одной из причин того, что новые рекомендации по терминологии и интенсивной терапии сепсиса требуют дальнейшей валидации.

Реалии современной медицины таковы, что клиническая диагностика, в частности инструментальная (например, различные виды томографии), является существенно более персонализированной и направленной на контакт клинициста с каждым конкретным пациентом, чем лабораторные методы исследования. Обычно лабораторные тесты рассматривают одну или несколько групп показателей, очень разнородных клинически, и вводят жесткие критерии «отсечения» для того или иного биомаркера. При переходе лабораторной диагностики заболеваний в русло персонализированной медицины перспективными инструментами являются геномные и постгеномные технологии.

Традиционной и широко апробированной технологией геномных исследований является оценка значимости обнаруживаемых индивидуальных единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в анализируемых генах для сравнения частоты их встречаемости между здоровыми лицами и группами больных. Прогностическую ценность обнаруживаемых SNP оценивают по коэффициенту риска (oddsratio, OR), указывающему, во сколько раз

чаще данный маркер встречается у больных, чем в популяции в целом. Установлено более 2 400 SNP, статистически значимо ассоциированных с заболеваниями с высокими OR [6]. Однако клиническая значимость выявленных ассоциаций представляется неоднозначной.

Неудивительно в этой связи, что исследовательский интерес сместился в настоящее время к поиску максимально точных, воспроизводимых и доступных технологий оценки прогноза течения инфекции. Именно в данном направлении наиболее востребованы сейчас достижения геномной медицины. В последние годы изменилась концепция поиска генных маркеров инфекции – от изучения значимости простых нуклеотидных замен отдельных генов к изучению экспрессии генов и выделения на этой основе комплекса генов, возможно, ответственных за этот процесс. Факт существования отличий в экспрессии генов (митохондриальных, иммунного ответа, воспаления) у пациентов с сепсисом и здоровых лиц доказан уже более 10 лет назад [8]. Однако эти данные довольно сложно использовать в клинических целях, так как они не интегрированы с реальной клинической практикой. В настоящее время перед геномной медициной стоит вопрос о создании более точных, чем уже используемые шкалы оценки тяжести состояния, оценочных систем прогноза и тяжести инфекции.

Масштабное полногеномное секвенирование, транскриптомика, протеомика, микробиомика и метаболомика в сочетании с широким распространением реализации электронных медицинских карт привели к появлению огромного количества индивидуальных данных о состоянии здоровья человека. Реализация параметров контроля качества при сливании и извлечении значимой информации от экспоненциально растущего набора данных представляет огромную проблему, и она привела к появлению понятия «большие данные» [26].

Внедрение в клиническую практику данной концепции – это очередная революция в области здравоохранения, которая требует переоценки всей системы доказательной медицины. Термин «большие данные» относится к информации, собранной в большом масштабе, обеспечивающей новые подходы и идеи в оценке ее полезности.

Большие данные предоставляют определенные возможности в развитии клинической медицины путем генерации и распространения новых знаний, которые обеспечивают реальное внедрение элементов персонализированной медицины в стандартную практику здравоохранения [43].

В настоящее время создание больших баз данных реализуется в таких проектах, как «Геном человека» (www.genome.gov), Энциклопедия элементов ДНК (проект по определению всех функциональных элементов в геноме человека www.encodeproject.org), 1000Genomes (www.1000genomes.org), Международный проект hap-картирования (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), Национальная медико-хирургиче-

ская программа улучшения качества (<http://site.acsnsqip.org>), а также менее объемного, но очень значимого для исследователей сепсиса проекта, посвященного воспалению и ответу макроорганизма на повреждение (www.gluegrant.org). Сеть была создана в сентябре 2007 г. При этом создатели проекта Gluegrant представили очень амбициозные планы своего развития. Они считают, что геномика и вычислительная техника существенно ускорят прогресс здравоохранения в течение ближайших 10 лет. В ближайшие 5 лет произойдет резкое расширение диагностических тестов для существующего заболевания, будут идентифицированы дискретные молекулярные аспекты основных заболеваний (этап I). В следующие 5–10 лет (этап II) ожидают увеличения количества биомаркеров заболеваний, полученных путем эффективного математического анализа молекулярных баз данных болезней, фармакогенетических маркеров и новых способов визуализационной динамической оценки функций организма (www.gluegrant.org).

Информация, представленная в базе данных, уже сейчас эффективным образом изменяет непосредственные границы технологических возможностей здравоохранения. Национальный Институт здоровья США считает концепцию больших данных приоритетным направлением исследований и создает возможности финансирования этого проекта (<http://bd2k.nih.gov/#sthash.hxjXbQ3y.dpbs>) для преодоления основных проблем в использовании больших сведений: обеспечение установочными данными и программными средствами, облегчение доступа к ним, стандартизация форм данных и метаданных, организация, управление и обработка биомедицинских больших данных, разработка новых методов анализа и интеграции медико-биологических данных, обучение заинтересованных лиц. Достижение этих целей в конечном итоге может привести к регулярному использованию больших данных в клинических условиях и будет способствовать как улучшению оценки генетического риска для профилактики, диагностики, лечения ряда заболеваний, так и доступности геномной медицины (<https://emerge.mc.vanderbilt.edu/>).

Существующие инструменты для клинической стратификации риска сепсиса включают использование шкал оценки степени тяжести, таких как APACHE или SOFA, а также измерение уровня лактата в крови. Но они не способны адекватно оценить дисрегуляцию ответа пациента на инфекцию [35].

Молекулярное определение степени тяжести реакции макроорганизма при сепсисе обеспечит несколько преимуществ. Во-первых, повышение точности в прогнозировании сепсиса позволит улучшить клиническое лечение посредством соответствующего аргументированного обоснования объема ресурсов на лечение конкретного больного. Во-вторых, более точные оценки прогноза позволят найти консенсус между предпочтениями пациента и врача в плане целесообразности применения агрес-

сивных инвазивных вмешательств. В-третьих, молекулярное фенотипирование пациентов с сепсисом имеет хороший потенциал для улучшения результатов клинических испытаний при сепсисе по двум критериям: отбор пациентов и валидность оценки ожидаемых коэффициентов летальности [1, 4].

Еще в 2015 г. D. B. Knox et al. сообщили о новом подходе к персонализированной медицине у пациентов с сепсисом [18]. Используя открытие компьютер-ориентированного вычислительного метода, сосредоточенного на самоорганизации картирования данных и сведений о характере имеющихся у пациента проявлений органной недостаточности, ими были выделены четыре группы больных сепсисом с различными комбинациями и тяжестью полиорганной недостаточности. После того как кластеры были выявлены, они установили, что распределение кластеров независимо ассоциировано с исходами сепсиса. Хотя можно сказать, что они идентифицировали суррогатные точки оценки тяжести болезни, авторы приводят убедительные аргументы, что в их случае это совершенно не так. В сущности, авторы элегантно представили, что не все структуры сепсиса или полиорганной недостаточности одинаковы и, возможно, требуются более передовые вычислительные методы для выделения этих важных нюансов.

Возможность количественной оценки молекулярного профиля реакции хозяина на инфекцию уже подтверждена проспективно [13, 38], но еще недостаточно валидизирована в клинических условиях. Хотя результаты ряда исследований по полногеномному транскриптомному профилированию индивидуумов для стратификации по риску развития сепсиса [2, 11, 40, 46] позволили заключить, что более тяжелое течение инфекции сопровождается гиперэкспрессией нейтрофильных протеаз, адаптивного иммунного истощения и общей глубокой иммунной дисрегуляцией [28, 29, 44, 45].

Новые подходы к оценке тяжести состояния больного сепсисом

Плохой исходный физикальный статус является важным предиктором гибели пациентов отделений интенсивной терапии [3, 32]. В этой связи прогнозирование летальности – неотъемлемый компонент медицины критических состояний. Первый аргументированный и высоковалидный оценочный инструмент (шкала APACHE) был представлен еще в 1981 г. [17].

Ограничения существующих шкал оценки тяжести состояния (ОТС) недавно продемонстрированы в работе H. Wongetal – у детей с септическим шоком при одинаковой оценке тяжести состояния по шкале PRISM (11 баллов) имелись достоверные различия в развитии летального исхода в зависимости от геномного ответа организма на инфекцию [46]. Все это свидетельствует о том, что современная методология усовершенствования шкал ОТС не представляется возможной без использования достижений клинической генетики. Причем история повторяет-

ся. Так же, как и разработка классических формализованных балльных оценочных систем, которая более 35 лет назад осуществлялась с учетом комплекса физиологических переменных, разработка оценочных систем нового поколения требует учета комплекса генных маркеров. В последние несколько лет были разработаны и являются коммерчески доступными более десятка подобных наборов [7].

В начале 2017 г. вышла работа Т. Е. Sweeney и Р. Khtri, анализирующая три обоснованные группы моделей для прогнозирования 30-дневной смертности на основе профилей экспрессии генов (NCBIGEO, EMBL-EBI, ArrayExpress). Они продемонстрировали суммарный AUROC в пределах 0,765–0,89. Сочетание оценки экспрессии генов с предварительными клиническими способами оценки степени тяжести (APACHEII, SOFA) на основе прогностических моделей привело к значительному улучшению прогнозирования 30-дневной летальности ($p < 0,01$) [41]. Авторы продемонстрировали, что пациенты с сепсисом могут быть стратифицированы по риску развития летального исхода на основе их профиля генной экспрессии. Общая производительность данных предикторов в сочетании с клинической оценкой тяжести состояния была значительно выше, чем при изолированном использовании шкал оценки тяжести состояния. Эти модели экспрессии генов отражают базовое состояние биологического ответа пациента и потенциально могут служить в качестве ценного клинического анализа для прогноза и для определения риска развития дисфункций, ответственных за сепсис. Эти результаты являются ориентиром для будущих прогностических разработок в области диагностики септических осложнений с позиций «Сепсис-3».

Чуть позже Т. Е. Sweeney et al. проведен анализ информационной ценности еще трех генных сетов: 11-генный набор SepsisMetaScore, соотношение FAIMS3/PLAK8 (молекула, тормозящая ФАС ассоциированный апоптоз-плацента-специфический фосфолипаза А2 группы 8) и SeptocyteLab (PLAC8 + лизосомальный ассоциированный мембранный белок 1 + фосфолипаза А2 группа VII [PLA2G7] + карциноэмбриональный антиген-связанные молекулы адгезии), которые были протестированы у пациентов с различной тяжестью и локализацией инфекции [42]. Относительно пациентов с инфекцией площадь под характеристической кривой (AUCROC) составила для набора MetaScore – 0,82 (диапазон 0,73–0,89), для набора FAIM3/PLAC8 – 0,78 (диапазон 0,49–0,96) и лаборатории Septocyte – 0,73 (диапазон 0,44–0,90). Таким образом, набор Septocyte показал худшую производительность в отношении диагностики инфекций [42].

Однако для их реального применения в клинической практике необходимы дальнейшие проспективные проверки данных генов с учетом клинической симптоматики заболевания на момент забора образцов крови. С учетом повышения точности молекулярного профилирования реакции хозяина

на инфекцию эти тесты, вероятно, станут важной составной частью инструментов клинической диагностики и лечения сепсиса.

В связи с тем, что экспрессия генов имеет возраст-зависимые характеристики, Н. Wong et al. разработали педиатрическую модель геномной диагностики риска развития летального исхода у детей с сепсисом PERSEVERE, состоящую из пяти генетических маркеров. Ее специфичность 75% (68–82%), позитивная предсказательная способность 34% (22–47%), негативная предсказательная способность 97% (91–99%). Площадь под ROC-кривой 0,81 (0,70–0,92). Контроль – оценка по шкале PRISM [47]: недавно авторы сообщили о дополнительном усовершенствовании этой оценочной системы с достижением площади под ROC-кривой до уровня 0,90 (0,85 до 0,95) [48]. Кроме того, имеются три работы по оценке информационной ценности в диагностике сепсиса у детей геномной системы FAIMS3/PLAK8 (с AUC ROC 0,95, 0,98 и 0,99) и две работы с набором SepsisMetaScore (с AUC ROC 0,97) [41].

Перспективы развития геномной медицины

Подходы, которые на практике позволят бороться с геномными болезнями, возникли совсем недавно и в настоящее время стремительно развиваются. Сам метод называется геномным редактированием, и его появление связано с развитием технологии CRISPR-Cas. Эта технология пришла из мира бактерий, которые используют CRISPR–Cas-системы для борьбы с вирусами [9].

В ходе эволюции бактерии «придумали», как узнавать генетический материал вируса за счет комплементарного взаимодействия цепей нуклеиновых кислот, ДНК и РНК. CRISPR–Cas-системы бактерий используют короткие молекулы нуклеиновой кислоты, так называемые CRISPR РНК, для очень точного узнавания комплементарных участков ДНК вирусов. Узнаются участки длиной около 20 нуклеотидов, и само узнавание очень точное: необходимо полное соответствие последовательности CRISPR РНК и участка ДНК вируса. После того, как ДНК вируса опознана, с помощью специальных Cas-белков в вирусную ДНК в месте узнавания будет введен двухцепочечный разрыв. Таким образом вирус будет инактивирован [14].

Оказалось, что такой же процесс можно организовать и в клетках высших организмов, например человека. Если взять Cas-белок бактерии, ввести его в клетку млекопитающего, а затем в эту же клетку ввести CRISPR РНК, последовательность которой точно соответствует какой-то измененной копии человеческого гена, то этот участок будет опознан по принципу комплементарного узнавания. Затем, так же как в случае инфекции бактерии вирусом, в копию гена, которая соответствует CRISPR РНК, будет внесен двухцепочечный разрыв. Очень важно, чтобы разрыв произошел в строго определенном месте. Это связано с тем, что каждый из нас содержит два набора генов от каждого из родителей. Предста-

вим себе ситуацию, что в копии гена, полученной от отца, есть мутация, которая приводит к какому-то генетическому заболеванию. При этом материнский ген совершенно нормальный. Так вот, если мы можем расщепить «неправильную» отцовскую копию в том месте, где произошла мутация, то клетка автоматически залечит разрыв, используя оставшуюся здоровую копию как шаблон. То есть если плохая копия расщепилась, то по другой хорошей копии можно все восстановить. Такой процесс залечивания разрывов ДНК носит название «репарация». Именно на этом подходе основана геномная медицина: сначала вносим прицельный разрыв в определенном месте гена, изменение которого привело к каким-то нежелательным последствиям, а потом в результате процесса репарации излечиваем разрыв, одновременно редактируя репарируемую последовательность. Очевидно, что центральную роль здесь играет CRISPR–Cas-система, которая с помощью РНК-гида позволяет ввести разрыв в любое интересующее исследователя или медика место генома.

CRISPR–Cas-системы и их роль в жизни бактерий были открыты в 2007 г. Первые статьи о том, что эти бактериальные системы защиты могут применяться для редактирования клеток высших организмов, появились в начале 2013 г. А уже в 2015 г. стало известно, что сделаны первые попытки частичного редактирования эмбриона человека [22, 23].

Но почти во всех клетках присутствует большое количество дополнительных генетических изменений. Новые мутации возникают в самых разных участках генома и не имеют никакого отношения к той болезни, от которой хотелось бы избавиться. Это называется неспецифическая активность. К сожалению, это большая проблема, бороться с которой, по-видимому, будет очень сложно. Связана она с самой природой комплементарных взаимодействий: несмотря на то что в целом узнавание CRISPR РНК ДНК-мишени очень точное, в огромном (по бактериальным меркам) геноме высших организмов всегда найдутся очень похожие последовательности, которые тоже будут узнаваться CRISPR–Cas-системой, пусть и с меньшей эффективностью. Но зато таких не вполне совпадающих последовательностей может быть много. И они тоже будут расщепляться, вызывая процессы репарации в нежелательных местах, что будет приводить к повышенной частоте возникновения мутаций [22, 23].

Еще одним важным следствием развития геномной медицины является тот факт, что она противостоит существующей практике планирования и проведения РКИ. Как только традиционные РКИ становятся ориентированными на более однородную группу пациентов, возникают проблемы огра-

ничения объема выборки испытуемых и необходимости более длительного проведения исследования. При этом совершенно не ясно, компенсируются ли потери в статистической мощности работы пользой в точности оценки лечебного эффекта вмешательства в изучаемой популяции больных? Все это свидетельствует о том, что в ближайшее время в рамках РКИ должны будут использоваться совершенно новые дизайны исследований [25].

Заключение

Вдохновленные прогрессом геномики и анализа больших объемов данных, клиницисты все чаще преподносят персонализированную медицину как новую грандиозную парадигму современной медицины. Недавно обсуждалась ее потенциальная роль в интенсивной терапии. Ход дискуссии свидетельствует о возможности широкомасштабного изменения клинической практики лечения сепсиса при ее внедрении [5, 31, 33, 37]. Уже сейчас, благодаря внедрению новых клинко-инструментальных и лабораторных методов, мы можем больше знать об особенностях больных сепсисом, выделить определенные подгруппы и, продвигаясь далее, дойти до точки, когда эта подгруппа состоит из одного пациента. Это и есть истинная персонализированная медицина [15].

Важным прикладным трендом современной медицины критических состояний является разработка прикроватных систем оценки прогноза исхода заболевания. Характер развития клинической медицины свидетельствует о том, что, вероятно, в ближайшее десятилетие наиболее востребованной системой оценки тяжести и прогноза больного сепсисом явится шкала, учитывающая, наряду с вариабельностью физиологических параметров организма пациента, хотя бы одну характеристику генотипа индивидуума.

Несмотря на то что в настоящее время основные усилия персонализированной медицины направлены на тестирование клинической значимости вариантов одного и того же гена (генетический полиморфизм) или комплекса генов, а также на их ассоциированность с модуляцией течения заболеваний и характером ответа на лечение, есть много других подходов к совершенствованию этой развивающейся парадигмы [6]. Основными задачами для прогресса в этом направлении является не только обнаружение новых подтипов сепсиса, но и разработка диагностических тестов, удовлетворяющих потребности в экстренном решении вопросов рационализации таргетной терапии септических больных [24].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 757–759.
2. Almansa R., Heredia-Rodríguez M., Gomez-Sanchez E. et al. Transcriptomic correlates of organ failure extent in sepsis // *J. Infect.* – 2015. – Vol. 70, № 4. – P. 445–456.
3. Bagshaw S. M., McDermid R. C. The role of frailty in outcomes from critical illness // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 496–503.
4. Bermejo-Martin J. F., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D. et al. Characterising Systemic Immune Dysfunction Syndrome (SIDS) to fill in the gaps of SEPSIS-2 and SEPSIS-3 definitions // *Chest* 2017(Accepted).
5. Buchman T. G., Billiar T. R., Elster E. et al. Precision medicine for critical illness and injury // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – P. 1635–1638.
6. Chan I. S., Ginsburg G. S. Personalized medicine: progress and promise // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 12. – P. 217–244.
7. Cohen J., Vincent J. L., Adhikari N. K. et al. Sepsis: A roadmap for future research // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 581–614.
8. Collins F. S., Varmus H. A new initiative on precision medicine // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 793–795.
9. Cong L., Ran F. A., Cox D. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems // *Science*. – 2013. – Vol. 339. – P. 819–823.
10. Cuenca A. G., Gentile L. F., Lopez M. C. et al. Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 1175–1185.
11. Davenport E. E., Burnham K. L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 259–271.
12. Delano M. J., Ward P. A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126, № 1. – P. 23–31.
13. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1749–1755.
14. Gaj T., Gersbach Ch. A., Barbas C. F. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering // *Trends in Biotechnology*. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 397–404.
15. Gattinoli L., Tonetti T., Quintel M. Improved survival in critically ill patients: are large RCTs more useful than personalized medicine? We are not sure // *Intens. Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 11. – P. 1781–1783.
16. Goodman D. M., Livingston E. H. Genomic Medicine // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 14. – P. 1544.
17. Knaus W. A., Zimmerman J. E., Wagner D. P. et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system // *Crit. Care Med.* – 1981. – Vol. 9, № 8. – P. 591–597.
18. Knox D. B., Lanspa M. J., Kuttler K. G. et al. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome // *Intens. Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 814–822.
19. Lander E. S., Linton L. M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature* – 2001. – Vol. 409. – P. 860–921.
20. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1057–1058.
21. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J. G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187, № 12. – P. 1287–1293.
22. Li R., Fang L., Tan Sh. Type I CRISPR-Cas targets endogenous genes and regulates virulence to evade mammalian host immunity // *Cell. Research*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1273–1287.
23. Liang P., Xu Y., Zhang X. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes // *Protein Cell*. – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 363–372.
24. Maslove D. M., Wong H. R. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations // *Trends Mol. Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 204–213.
25. Maslove D. M., Lamontagne F., Marshall J. C. et al. A path to precision in the ICU // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21:79. DOI 10.1186/s13054-017-1653-x.

REFERENCES

1. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done. *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 757-759.
2. Almansa R., Heredia-Rodríguez M., Gomez-Sanchez E. et al. Transcriptomic correlates of organ failure extent in sepsis. *J. Infect.*, 2015, vol. 70, no. 4, pp. 445-456.
3. Bagshaw S.M., McDermid R.C. The role of frailty in outcomes from critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 496-503.
4. Bermejo-Martin J.F., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D. et al. Characterising Systemic Immune Dysfunction Syndrome (SIDS) to fill in the gaps of SEPSIS-2 and SEPSIS-3 definitions. *Chest*, 2017(Accepted).
5. Buchman T.G., Billiar T.R., Elster E. et al. Precision medicine for critical illness and injury. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, pp. 1635-1638.
6. Chan I. S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2011, vol. 12, pp. 217-244.
7. Cohen J., Vincent J.L., Adhikari N.K. et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, pp. 581-614.
8. Collins F.S., Varmus H. A new initiative on precision medicine. *New Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 793-795.
9. Cong L., Ran F.A., Cox D. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 2013, vol. 339, pp. 819-823.
10. Cuenca A.G., Gentile L.F., Lopez M.C. et al. Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 5, pp. 1175-1185.
11. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 4, pp. 259-271.
12. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J. Clin. Invest.*, 2016, vol. 126, no. 1, pp. 23-31.
13. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, pp. 1749-1755.
14. Gaj T., Gersbach Ch.A., Barbas C.F. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in Biotechnology*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 397-404.
15. Gattinoli L., Tonetti T., Quintel M. Improved survival in critically ill patients: are large RCTs more useful than personalized medicine? We are not sure. *Intens. Care Med.*, 2016, vol. 42, no. 11, pp. 1781-1783.
16. Goodman D.M., Livingston E.H. Genomic Medicine. *JAMA*, 2013, vol. 309, no. 14, pp. 1544.
17. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P. et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit. Care Med.*, 1981, vol. 9, no. 8, pp. 591-597.
18. Knox D.B., Lanspa M.J., Kuttler K.G. et al. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, pp. 814-822.
19. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, vol. 409, pp. 860-921.
20. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, pp. 1057-1058.
21. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J.G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 187, no. 12, pp. 1287-1293.
22. Li R., Fang L., Tan Sh. Type I CRISPR-Cas targets endogenous genes and regulates virulence to evade mammalian host immunity. *Cell. Research*, 2016, vol. 26, pp. 1273-1287.
23. Liang P., Xu Y., Zhang X. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein Cell*, 2015, vol. 6, no. 5, pp. 363-372.
24. Maslove D.M., Wong H.R. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations. *Trends Mol. Med.*, 2014, vol. 20, pp. 204-213.
25. Maslove D.M., Lamontagne F., Marshall J.C. et al. A path to precision in the ICU. *Crit. Care*, 2017, vol. 21:79. DOI 10.1186/s13054-017-1653-x.

26. Mathias B., Lipori G., Lyle L. et al. Integrating «big data» into surgical practice // *Surgery*. – 2016. – Vol. 159. – P. 371–374.
27. Opal S. M., Dellinger R. P., Vincent J. L. et al. The next generation of sepsis clinical trial designs: what is next after the demise of recombinant human activated protein C? // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1714–1721.
28. Parnell G., McLean A., Booth D. et al. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes // *PLoS One* – 2011. – Vol. 6. – P. e17186.
29. Parnell G. P., Tang B. M., Nalos M. et al. Identifying key regulatory genes in the whole blood of septic patients to monitor underlying immune dysfunctions // *Shock*. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 166–174.
30. Peltonen L., McKusick V. A. Dissecting human disease in the postgenomic era // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 1224–1229.
31. Prescott H. C., Calfee C. S., Thompson B. T. et al. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 194. – P. 147–155.
32. Puthucherry Z. A., Wischmeyer P. Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multidimensional data // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21. – DOI 10.1186/s13054-016-1597-6
33. Rello J., Valenzuela-Sánchez F. Septic shock in the era of precision medicine // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8. – P. 1022–1023.
34. Russell J. A. Genomics and pharmacogenomics of sepsis: so close and yet so far // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 42. – P. 1–4.
35. Shankar-Hari M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 775–787.
36. Simpson S. O. New sepsis criteria: a change we should not make // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, № 5. – P. 1117–1118.
37. Sims C. R., Nguyen T. C., Mayeux P. R. Could biomarker direct therapy for the septic patients? // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2016. – Vol. 357, № 2. – P. 228–239.
38. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
39. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–552.
40. Sweeney T. E., Wong H. R. Risk stratification and prognosis in sepsis: what have we learned from microarrays? // *Clin. Chest Med.* – 2016. – Vol. 37. – P. 209–218.
41. Sweeney T. E., Khatri P. Benchmarking sepsis gene expression diagnostics using public data // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 1–10.
42. Sweeney T. E., Perumal T. M., Henao R. et al. Mortality prediction in sepsis via gene expression analysis: a community approach. bioRxiv. preprint first posted online Dec. 19, 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/095489>
43. Tang B. M. P., McLean A. S., Dawes I. W. et al. Gene-expression profiling in sepsis diagnosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 676–684.
44. Tsalik E. L., Langley R. J., Dinwiddie D. L. et al. An integrated transcriptome and expressed variant analysis of sepsis survival and death // *Genome Med.* – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 111.
45. Wong H. R., Shanley T. P., Sakthivel B. et al. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome // *Physiol. Genomics*. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 146–155.
46. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 309–315.
47. Wong H. R., Weiss S. L., Giuliano Jr. J. S. et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. e86242.
48. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. et al. Improved Risk Stratification in Pediatric Septic Shock Using Both Protein and mRNA Biomarkers: PERSEVERE-XP // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2017 Accepted: March 20, 2017 DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0066OC>
49. Vogel and Motulski's Human Genetics: Problems and Approaches. Springer, 2009.
26. Mathias B., Lipori G., Lyle L. et al. Integrating «big data» into surgical practice. *Surgery*, 2016, vol. 159, pp. 371–374.
27. Opal S.M., Dellinger R.P., Vincent J.L. et al. The next generation of sepsis clinical trial designs: what is next after the demise of recombinant human activated protein C? *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, pp. 1714–1721.
28. Parnell G., McLean A., Booth D. et al. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS One*, 2011, vol. 6, pp. e17186.
29. Parnell G.P., Tang B.M., Nalos M. et al. Identifying key regulatory genes in the whole blood of septic patients to monitor underlying immune dysfunctions. *Shock*, 2013, vol. 40, no. 3, pp. 166–174.
30. Peltonen L., McKusick V.A. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science*, 2001, vol. 291, pp. 1224–1229.
31. Prescott H.C., Calfee C.S., Thompson B.T. et al. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 194, pp. 147–155.
32. Puthucherry Z.A., Wischmeyer P. Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multidimensional data. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, DOI 10.1186/s13054-016-1597-6
33. Rello J., Valenzuela-Sánchez F. Septic shock in the era of precision medicine. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, pp. 1022–1023.
34. Russell J.A. Genomics and pharmacogenomics of sepsis: so close and yet so far. *Crit. Care*, 2016, vol. 42, pp. 1–4.
35. Shankar-Hari M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 775–787.
36. Simpson S.O. New sepsis criteria: a change we should not make. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 5, pp. 1117–1118.
37. Sims C.R., Nguyen T.C., Mayeux P.R. Could biomarker direct therapy for the septic patients? *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2016, vol. 357, no. 2, pp. 228–239.
38. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801–810.
39. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 486–552.
40. Sweeney T.E., Wong H.R. Risk stratification and prognosis in sepsis: what have we learned from microarrays? *Clin. Chest Med.*, 2016, vol. 37, pp. 209–218.
41. Sweeney T.E., Khatri P. Benchmarking sepsis gene expression diagnostics using public data. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, pp. 1–10.
42. Sweeney T.E., Perumal T.M., Henao R. et al. Mortality prediction in sepsis via gene expression analysis: a community approach. bioRxiv. preprint first posted online Dec. 19, 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/095489>
43. Tang B.M.P., McLean A.S., Dawes I.W. et al. Gene-expression profiling in sepsis diagnosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 176, pp. 676–684.
44. Tsalik E.L., Langley R.J., Dinwiddie D.L. et al. An integrated transcriptome and expressed variant analysis of sepsis survival and death. *Genome Med.*, 2014, vol. 6, no. 11, pp. 111.
45. Wong H.R., Shanley T.P., Sakthivel B. et al. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol. Genomics*, 2007, vol. 30, no. 2, pp. 146–155.
46. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 309–315.
47. Wong H.R., Weiss S.L., Giuliano Jr.J.S. et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *PLoS ONE*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. e86242.
48. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N. et al. Improved Risk Stratification in Pediatric Septic Shock Using Both Protein and mRNA Biomarkers: PERSEVERE-XP. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2017, Accepted: March 20, 2017 DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0066OC>
49. Vogel and Motulski's Human Genetics: Problems and Approaches. Springer, 2009.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Миронов Петр Иванович

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО.
450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Лекманов Андершан Умарович

НИИ хирургии детского возраста
ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2.
Тел.: 8 (499) 256–11–87.
E-mail: aulek@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Petr I. Mironov

Bashkirsky State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pediatric Surgery Department
with IDPO Training Course.
3, Lenina St., Ufa, 450000
E-mail: mironovpi@mail.ru

Andershan U. Lekmanov

Research Institute of Children's Surgery by N.I. Pirogov
Russian Research Institute Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Chief Researcher.
2, Taldomskaya St., Moscow, 125412
Phone: +7 (499) 256-11-87.
E-mail: aulek@rambler.ru