

ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ И ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Людмила Алексеевна Наумова^{1✉}, Мудринат Батырсолтанович Яллыев²

^{1,2}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹naumova@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

Аннотация. Цель – исследовать особенности коморбидности и характера течения сепсиса у онкогематологических больных. Проведен сравнительный анализ данных клинического обследования и наблюдения 25 больных с лимфопролиферативными заболеваниями (миеломная болезнь, лимфомы), из числа которых пациенты, получавшие цитостатическую терапию с осложнением сепсисом и без осложнения, составили соответственно первую и третью группу; пациенты с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток после курса цитостатической терапии также с осложнением и без осложнения сепсисом составили вторую и четвертую группы наблюдений соответственно. При статистическом анализе полученных данных использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, при анализе качественных показателей – χ^2 -критерий и точный критерий Фишера при $p < 0,05$. В группах с осложнением сепсисом, в том числе с летальными исходами, имели место выраженные стадии хронической сердечно-сосудистой патологии, подтверждающие важнейшее значение в развитии, течении и исходах сепсиса поражения сосудов в качестве фонового заболевания. При исследовании биомаркеров, отражающих активность воспаления и клеточного повреждения, получены статистически значимые различия в уровне С-реактивного белка в обеих группах с сепсисом при сопоставлении с группами сравнения без сепсиса, в уровне лактатдегидрогеназы – между первой и соответствующей ей третьей группой сравнения. В обеих группах с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток как с осложнением, так и без осложнения сепсисом выявлено резкое повышение уровня лактатдегидрогеназы, согласующееся с литературными данными и связанное с нарастанием уровня клеточного лизиса после пересадки; статистически значимых различий в уровне тромбоцитопении (традиционно имеющей маркерное значение) между группами с сепсисом и группами без сепсиса не выявлено. Поиск маркеров риска и тяжелого течения сепсиса требует продолжения исследования.

Ключевые слова: сепсис, онкогематология, коморбидность, маркеры воспаления и клеточного повреждения
Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Наумова Л. А., Яллыев М. Б. Особенности коморбидности и течения сепсиса у онкогематологических больных // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 83–88. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-83-88.

Original article

FEATURES OF COMORBIDITY AND THE COURSE OF SEPSIS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

Lyudmila A. Naumova^{1✉}, Mudrinat B. Yallyev²

^{1,2}Surgut State University, Surgut, Russia

¹naumova@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

Abstract. The study aims to analyze the features of comorbidity and the nature of the course of sepsis in oncohematological patients. A comparative analysis of the clinical examination and observation data of 25 patients with lymphoproliferative diseases (multiple myeloma and lymphomas) was carried out. The patients were divided into four groups as follows: the first group included patients who had received cytostatic therapy with sepsis complications, while the third group comprised those without complications; the second and fourth groups included patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation after the course of cytostatic therapy with and without sepsis complications, respectively. The statistical analysis of the data obtained was carried out with the nonparametric Mann–Whitney test, the χ^2 test and Fisher's exact test were used in the analysis of qualitative indicators with $p < 0.05$. There were pronounced stages of chronic cardiovascular pathology in groups with sepsis compli-

cations, including those with fatal outcomes, which demonstrated the critical importance of vascular disruption as an underlying disease in the development, course, and outcomes of sepsis. In the study of biomarkers reflecting the activity of inflammation and cellular damage, the level of C-reactive protein in both groups with sepsis statistically significantly differed from that of groups without sepsis, while the level of lactate dehydrogenase showed statistically significant differences between the first and the corresponding third comparison group. A dramatic increase in the level of lactate dehydrogenase was detected in both groups with transplantation of autologous hematopoietic stem cells with and without sepsis complications. That corresponds to the literature data and is associated with an increase in the level of cell lysis following transplantation. There were no statistically significant differences in the level of thrombocytopenia (a typical marker value) between groups with sepsis and groups without sepsis. The search for markers of risk and the severe course of sepsis require further research.

Keywords: sepsis, oncohematology, comorbidity, markers of inflammation and cellular damage

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Naumova L. A., Yallyev M. B. Features of comorbidity and the course of sepsis in oncohematological patients. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):83–88. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-83-88.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сепсис определяют как патологическое состояние, обусловленное инвазией возбудителя и последующей нерегулируемой реакцией макроорганизма, угрожающей жизни в результате развития полиорганной недостаточности [1, 2]. Последние 30 лет характеризуются постоянным пересмотром дефиниций сепсиса, критериев его диагностики, что, с одной стороны, отражает растущее понимание физиологических и патологических механизмов его развития, молекулярной патофизиологии этого процесса, с другой – сохраняющиеся неудачи в лечении сепсиса [1–4], летальность при котором достигает 70% [5, 6]. Несмотря на растущее число исследований, изучающих еще более широкий спектр таргетной терапии, за последнее десятилетие не было достигнуто значительного клинического прогресса [7].

На сегодняшний день становится ясно, что сепсис – это очень сложный процесс, при котором имеет место не только большое разнообразие патологических реакций (проявления воспаления, разнообразные нарушения метаболизма, реакции нервной, иммунной системы, системы гемостаза), но и их одновременное развитие, или сосуществование, когда исход процесса в целом определяется балансом, в частности между воспалительной и противовоспалительной реакциями, а также различными клетками иммунной системы с развитием иммуносупрессии или ее преодолением [4].

Все это определяет постоянный поиск биомаркеров сепсиса, которые могут иметь наибольшее значение для его диагностики, прогноза и лечения [3].

При прочих равных условиях у больных одной из причин неблагоприятного течения сепсиса может быть и коморбидный фон [8].

Настоящая работа посвящена первым результатам сравнительной оценки особенностей коморбидности и характера течения сепсиса у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, у которых на фоне проводимой терапии имело место осложнение сепсисом.

Цель – оценить особенности коморбидности и характера течения сепсиса у онкогематологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ данных клинического обследования и наблюдения 25 пациентов (19 мужчин и 6 женщин в возрасте от 49 до 68 лет)

с лимфопролиферативными заболеваниями: лимфомами – 7, миеломной болезнью – 18 пациентов, находившихся на лечении в гематологическом отделении и отделении анестезиологии и реанимации БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в 2021–2023 гг. Из их числа больные, получавшие курс цитостатической терапии (ЦСТ), осложненной и неосложненной развитием сепсиса, составили соответственно 1-ю группу (n = 5) и 3-ю группу (n = 3), больные с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) после ЦСТ также с осложнением и без осложнения сепсисом составили соответственно 2-ю группу (n = 8) и 4-ю группу (n = 9). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту больных. Среди пациентов с сепсисом положительные посевы крови получены у троих больных 1-й группы (*Staphylococcus epidermidis* – у 2, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* – у 1, *Escherichia coli* – у 1 больного) и у всех восьми пациентов 2-й группы (*Staphylococcus epidermidis* – у 5, *Staphylococcus hominis* – у 1, *Streptococcus mitis* – 1, *Corynebacterium sp.* – у 1 больного). По данным крупного метаанализа, существенных различий в смертности от всех причин, включая потребность в искусственной вентиляции легких, заместительной почечной терапии у пациентов с положительными или отрицательными посевами крови (последние наблюдаются в 28–49% случаев) не отмечено, при положительных посевах наблюдалась лишь значительная разница в продолжительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии [6]. Течение сепсиса с развитием септического шока имело место у двоих пациентов 1-й группы, у одного 2-й группы, у всех троих – развитие синдрома полиорганной недостаточности и летальный исход.

Всем пациентам в динамике проводились исследования клинических и биохимических анализов крови (анализировались данные в день, предшествующий развитию симптомов сепсиса и/или пересадке аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и в последующие 3, 5, 7, 9 и 11-й дни наблюдения в стационаре), а также необходимые инструментальные методы исследования (УЗИ, рентгенологические методы исследования, ЭКГ и др.).

По принципу формирования групп исследование ретроспективное. Критерием включения больных в исследование было наличие у них лимфопролиферативного заболевания (лимфома или миеломная бо-

лезнь) с осложнением сепсисом (1 и 2-я группы) или без осложнения (3 и 4-я группы) при проведении во всех группах ЦСТ и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных 2 и 4-й группы. Критерием исключения для всех групп было наличие подтвержденной коронавирусной или ВИЧ-инфекции. Получено добровольное информированное согласие всех больных на использование в работе результатов их обследования в клинике, а также разрешение этического комитета БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (протокол от 29.03.2023 № 34).

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010. После определения типа распределения полученных данных методом Шапиро – Уилка для сравнения результатов использовали непараметрический критерий Манна – Уитни с определением медианы (Me), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Для сравнительного анализа качественных показателей (частота различных проявлений процесса или симптомов), представленных в виде доли (%) от числа наблюдений в каждой из групп, использовали χ^2 -критерий, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера (F). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ характера и частоты сопутствующей патологии показал (табл. 1), что при сопоставимости частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы в сравниваемых группах с осложнением и без осложнения

сепсисом имели место различия по характеру патологии и стадии выраженности процесса. Так, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии и хроническая сердечная недостаточность отмечены только у пациентов 1-й группы (из числа которых у двоих имел место летальный исход). Вместе с тем, во 2 и 4-й группах с аутологичной ТГСК среди заболеваний сердечно-сосудистой системы преобладала ГБ II стадии, причем в 4-й группе – ГБ III стадии в двух случаях. Если заболевания эндокринной системы были отмечены в 1, 2 и 4-й группах, то сахарный диабет имел место только у больных с сепсисом, из них у двоих – с летальным исходом; частота избыточной массы тела и ожирения преобладала среди больных 2-й группы, в 4-й группе ожирение I степени отмечено у двоих. Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей также преобладала у пациентов групп сравнения. Полученные данные могут свидетельствовать, на наш взгляд, о том, что сосудистая патология различного генеза в качестве фонового заболевания может иметь важнейшее значение в развитии, течении и исходах сепсиса, изначально определяя дефицит тканевой перфузии, который, теоретически, быстрее прогрессирует в условиях дополнительного повреждения сосудов при цитокиновом шторме. Наличие хронической органной патологии с характерной для нее перестройкой тканевого субстрата (гибелью структурных элементов ткани с нарастанием фиброза и снижением функции органа) предопределяет снижение компенсаторно-приспособительных реакций в патологии, а также снижение местного иммунитета [8].

Таблица 1

Характер и частота сопутствующей патологии (n, %)

Сопутствующие заболевания	1-я группа (ЦСТ, сепсис +) n = 5	2-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис +) n = 8	3-я группа (ЦСТ, сепсис-) n = 3	4-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис-) n = 9
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе:	4 (80,0)	8 (100,0)	2 (66,7)	6 (66,7)
- ишемическая болезнь сердца	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гипертоническая болезнь, в том числе:	4 (80,0)	7 (87,5)	2 (66,7)	6 (66,7)
- II-III стадии	4 (80,0)	6 (75,0)	1 (33,3)	5 (55,6)
Хроническая сердечная недостаточность	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Заболевания эндокринной системы, в том числе:	2 (40,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (33,3)
- сахарный диабет	2 (40,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
- ожирение I-III степени	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	2 (22,2)
- гипотиреоз	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4 (80,0)	5 (62,5)	2 (66,7)	6 (66,7)
Наличие стигм дисплазии соединительной ткани	3 (60,0)	7 (87,5)	3 (100,0)	8 (88,9)

Примечание: ЦСТ – цитостатическая терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Интересно, что во всех группах оказалась велика доля пациентов с висцеральными признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ), прежде всего, признаками нарушений соединительной ткани сердечно-сосудистой системы (аневризма межжелудочковой перегородки, пролапс митрального клапана, добавочные хорды миокарда левого желудочка), что обращает на себя внимание как в аспекте гематомезенхимальных дисплазий, так и тех многочисленных синдромов, которые ассоциируются с ДСТ и меняющемся при ней характере эпителио-стромальных отношений [9, 10]. Концепция гематомезенхимальных дисплазий, сформулированная в восьмидесятые годы прошлого столетия З.С. Баркаганом, базируется на высокой частоте (20–79%) сочетания ДСТ с разнообразными нарушениями гемостаза, или гемостазиологическими нарушениями [9]. Позднее коагулопатии у пациентов с ДСТ было предложено рассматривать как мезенхимальные цитопатии [11]. Не исключено, что наличие ДСТ также предопределяет неблагоприятные предсуществующие, или фоновые изменения при развитии сепсиса.

Классифицировать развивающиеся осложнения (кроме сепсиса) в анализируемых группах больных сложно в силу сочетанного существования разноо-

бразных механизмов их развития – связь с патогенетическими механизмами основного заболевания, проводимой терапией, в частности цитостатической и антибактериальной, развитием сепсиса как важнейшего осложнения основного заболевания и опять же – с проводимой терапией; также сложно интерпретировать, является ли синдром осложнением или проявлением основного заболевания и следующего за ним осложнения (табл. 2). По сути, у каждого пациента на фоне основного заболевания и проводимой терапии формируется сложный симптомокомплекс, определяющий тяжесть состояния и исход в каждом конкретном случае. Вместе с тем качественная характеристика, в частности нарушений в системе гемостаза, различна в группах с сепсисом и соответствующих им группах сравнения. Так, вторичная коагулопатия, тромбоз легочной артерии имели место только у пациентов 1-й группы (в сравнении с 3-й группой), у них же выше частота анемий различного генеза, но при ТГСК (2 и 4-я группы) нарушения в системе гемостаза отмечены в обеих группах, что может быть связано с характером химиотерапии (подавление всех ростков костного мозга перед трансплантацией) и эффектами самого трансплантата.

Таблица 2

Характеристика групп по характеру и частоте осложнений основного заболевания (n, %)

Характер осложнений	1-я группа (ЦСТ, сепсис +) n = 5	2-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис +) n = 8	3-я группа (ЦСТ, сепсис-) n = 3	4-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис-) n = 9
Сепсис, в том числе:	5 (100,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- с установленной бактериемией	3 (60,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- с развитием септического шока	2 (40,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
- с развитием органной дисфункции	3 (60,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Система гемостаза, в том числе:	4 (80,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	9 (100,0)
- вторичная тромбоцитопения	2 (40,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	9 (100,0)
- вторичная коагулопатия	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- тромбоз легочной артерии	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- анемия различного генеза	4 (80,0)	2 (25,0)	2 (66,7)	3 (33,3)
Респираторная система, в том числе:	4 (80,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (11,1)
- двусторонняя очаговая пневмония	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
- спонтанный пневмоторакс	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)

Примечание: ЦСТ – цитостатическая терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Сравнение исследуемых групп по ряду биомаркеров (табл. 3), отражающих активность воспаления и клеточного повреждения, показало, что наиболее маркерными показателями тяжелого течения сепсиса,

в том числе в трех случаях с летальным исходом, оказался уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ). Статистически значимые различия в уровне ЛДГ получены между 1-й группой с осложне-

нием сепсисом и соответствующей ей группой сравнения – 3-й группой. При этом в обеих группах с ТГСК как с осложнением сепсисом (2-я группа), так и без осложнения (4-я группа) выявлено резкое повышение уровня ЛДГ ($p > 0,05$), что согласуется с литературными данными и связано с нарастанием уровня клеточного лизиса [12, 13]. Повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови является результатом лизиса клеток, происходящего *ex vivo*, коррелирует с количеством процедур афереза, необходимых для сбора достаточного коли-

чества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), может быть результатом увеличения загрязнения эритроцитов при большом количестве аферезов и, как следствие, их гемолиза, чем объясняется отрицательная корреляция общей дозы введенных ГСК с максимальным процентным изменением ЛДГ. Клеточный лизис в ответ на пересадку аутологичных гемопоэтических стволовых клеток наблюдается у 99% больных обычно в период с 1-го по 5-й день после трансплантации [12].

Таблица 3

Сравнительная характеристика уровня биомаркеров активности воспаления и клеточного повреждения ($Me (Q_{25}; Q_{75})$)

Маркер	1-я группа (ЦСТ, сепсис +) n = 5	2-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис +) n = 8	3-я группа (ЦСТ, сепсис-) n = 3	4-я группа (ЦСТ + ТГСК, сепсис-) n = 9	p
Лактатдегидрогеназа	534,0 (355,75; 830,75)	279,5; (135,0; 111,0)	279,5 (205,25; 336,5)	201,0 (99,0; 590,0)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-4} > 0,05$
С-реактивный белок	34,75 (18,78; 87,18)	27,05 (4,53; 86,65)	8,1 (3,93; 27,03)	8,4 (2,20; 17,60)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$
Тромбоцитопения	132,5 (79,25; 230,75)	55,0 (34,0; 124,0)	126,0 (86,75; 194,25)	80,0 (40,0; 135,80)	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$

Примечание: ЦСТ – цитостатическая терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Статистически значимые различия выявлены также в уровне СРБ в обеих группах с сепсисом (1 и 2-я группы) при сопоставлении с соответствующими группами сравнения без сепсиса (3 и 4-я группы), различий в уровне тромбоцитопении (традиционно рассматриваемой как маркер неблагоприятного исхода) в сравниваемых в работе группах не выявлено.

Оценка эффективности поиска биомаркеров сепсиса за последние 10 лет свидетельствует о еще продолжающемся увеличении количества идентифицируемых при сепсисе маркеров, хотя и более медленными темпами, чем ранее. В большинстве работ чаще изучается роль прокальцитонина и СРБ, а также интерлейкина (IL)-6, пресепсина и мембранного гликопротеина CD64. Хотя биомаркеры сепсиса могут дополнять клиническую оценку процесса, в частности эффективности проводимой терапии, реальный прогресс в идентификации биомаркеров, имеющих клиническое значение, невелик, и в консенсусе по определению сепсиса-3 роль биомаркеров в его диагностике остается неопределенной [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом пациенты с сепсисом среди онкогематологических больных представляют собой очень гетерогенную популяцию. Простой подсчет количества хронических заболеваний рассматривается как слиш-

ком упрощенный подход в оценке влияния коморбидности, так как сочетание некоторых заболеваний может запускать сверхаддитивные взаимодействия [14].

Хотя признается необходимость оценивания биомаркеров у значительного числа больных для достижения случайного распределения факторов риска (возраст, органная дисфункция, характер сопутствующих заболеваний), которые могут повлиять на результаты исследования, очень сложно установить конкретную физиологическую роль отдельных маркеров, так как большинство из них «играют несколько ролей» [3]. С-реактивный белок и прокальцитонин являются в настоящее время наиболее изученными и широко используемыми биомаркерами. Вместе с тем изучение динамики СРБ может быть полезно для оценки индивидуальной реакции пациента на проводимую терапию, в частности изменения уровня СРБ в первые 48 часов после начала антибактериальной терапии могут помочь в оценке ответа на нее, аналогично оценивается исследование прокальцитонина [3]. Полученные результаты и данные литературы свидетельствуют о необходимости продолжения исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Salomão R., Ferreira B.L., Salomão M.C. et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595.
- Vázquez A.C., Arriaga-Pizano L., Ferat-Osorio E. Cellular markers of immunosuppression in sepsis. *Arch Med Res.* 2021;52(8):828–835.

REFERENCES

- Salomão R., Ferreira B.L., Salomão M.C. et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595.
- Vázquez A.C., Arriaga-Pizano L., Ferat-Osorio E. Cellular markers of immunosuppression in sepsis. *Arch Med Res.* 2021;52(8):828–835.

3. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
4. Falcão-Holanda R.B., Brunialti M. K. C., Jasiulionis M. G. et al. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:685333.
5. Huang M., Cai S., Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5376. DOI 10.3390/ijms20215376.
6. Afzal M. S., Nandan Chennuri R., Naveed H. et al. Comparison of clinical outcomes between culture-positive and culture-negative sepsis and septic shock patients: A meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e35416. DOI 10.7759/cureus.35416.
7. Daniel M., Bedoui Y., Vagner D. et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: The critical role of mesenchymal stem cells (MSCs). *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9274.
8. Esper A. M., Moss M., Lewis C. A. et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2576–2582.
9. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 702 с.
10. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты рака желудка, ассоциированного с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани: моногр. Новосибирск: Сибпринт, 2019. 160 с.
11. Смольнова Т. Ю., Савельев С. В., Яковлева Н. И. и др. Феномен генерализованной цитопатии у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов – как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 44–49.
12. Bolwell B., Pohlman B., Kalaycio M. et al. LDH elevation after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):53–55.
13. De Azevedo J. T. C., Costa T. C. M., Lima K. C. et al. Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on systemic inflammation in sickle cell disease patients. *Front Immunol*. 2021;12:774442.
14. Beil M., Flaatten H., Guidet B. et al. The management of multi-morbidity in elderly patients: Ready yet for precision medicine in intensive care? *Crit Care*. 2021;25(1):330.
3. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
4. Falcão-Holanda R.B., Brunialti M. K. C., Jasiulionis M. G. et al. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:685333.
5. Huang M., Cai S., Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5376. DOI 10.3390/ijms20215376.
6. Afzal M. S., Nandan Chennuri R., Naveed H. et al. Comparison of clinical outcomes between culture-positive and culture-negative sepsis and septic shock patients: A meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e35416. DOI 10.7759/cureus.35416.
7. Daniel M., Bedoui Y., Vagner D. et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: The critical role of mesenchymal stem cells (MSCs). *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9274.
8. Esper A. M., Moss M., Lewis C. A. et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2576–2582.
9. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziia soedinitelnoi tkani. Guidelines for Medical Officers. St. Petersburg: Elbi-SPb; 2009. 702 p. (In Russian).
10. Naumova L. A. Obshchepatologicheskie aspekty raka zheludka, assotsirovannogo s sistemnoi nedifferentsirovannoi displaziei soedinitelnoi tkani. Monograph. Novosibirsk: Sibprint; 2019. 160 p. (In Russian).
11. Smolnova T. Yu., Savelyev S. V., Yakovleva N. I. et al. Phenomenon of generalized cytopathia in women with prolapse and loss of internal genitals -as phenotypical sign of the connective tissue dysplasia syndrome at the tissue level. *Medical News of the North Caucasus*. 2008;(2):44–49. (In Russian).
12. Bolwell B., Pohlman B., Kalaycio M. et al. LDH elevation after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):53–55.
13. De Azevedo J. T. C., Costa T. C. M., Lima K. C. et al. Long-term effects of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on systemic inflammation in sickle cell disease patients. *Front Immunol*. 2021;12:774442.
14. Beil M., Flaatten H., Guidet B. et al. The management of multi-morbidity in elderly patients: Ready yet for precision medicine in intensive care? *Crit Care*. 2021;25(1):330.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л. А. Наумова – доктор медицинских наук, профессор.

М. Б. Ялыев – аспирант, врач – анестезиолог-реаниматолог.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

L. A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

M. B. Yallyev – Postgraduate, Anesthesiologist-Resuscitator.