

БИОМАРКЕРЫ СЕПСИСА: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А. Н. Золотов, О. В. Корпачева, С. В. Пальянов, Ю. П. Орлов

Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической ценности различных биомаркеров у пациентов с сепсисом. **Материал и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: сепсис, биомаркеры. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Проанализированы данные последних лет об основных биомаркерах сепсиса, являющихся ценным диагностическим и прогностическим инструментом ведения и лечения пациентов данной категории. Объективно описаны современные наиболее широко используемые и перспективные биомаркеры. Всесторонняя оценка характеристик биомаркеров основывается на понимании патофизиологии сепсиса и дает возможность выбирать их оптимальные комбинации. Продемонстрированы также возможности рутинного использования биомаркеров, вытесненных в последние годы новыми, более эффективными, но и более дорогостоящими. Показаны возможности использования в диагностике сочетаний различных маркеров для решения проблемных вопросов ранней диагностики и динамического мониторинга течения сепсиса в процессе лечения.

Ключевые слова: сепсис, биомаркеры.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Золотов Александр Николаевич, e-mail: azolotov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис – одна из самых распространенных и часто смертельных реакций организма, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Ежегодно в мире диагностируется 31,5 млн случаев сепсиса и 19,4 млн случаев септического шока, при этом ежегодно умирает около 5,3 млн человек [1]. Такая статистика объясняет сохраняющийся интерес к проблеме ранней диагностики сепсиса.

Неотъемлемая составляющая лабораторной диагностики этого патологического процесса – определе-

ние различных биомаркеров. Биомаркерами сепсиса могут быть различные медиаторы воспаления, продукты жизнедеятельности микроорганизмов и противовоспалительные медиаторы, освобождающиеся или вновь синтезируемые при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО – SIRS) и компенсаторном противовоспалительном синдроме (КПВС – CARS). Большое разнообразие перечисленных агентов обусловлено избыточностью иммунного ответа организма на инфекцию в случае развития сепсиса и объяс-

BIOMARKERS OF SEPSIS: PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSTIC POSSIBILITIES

A. N. Zolotov, O. V. Korpacheva, S. V. Palyanov, Yu. P. Orlov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The study aims to analyze the publications on the diagnostic significance of different biomarkers in patients with sepsis. **Material and methods.** The search is conducted in the Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed, and RSCI databases. The search depth is ten years. **Results.** The collected data about the main biomarkers of sepsis, which are valuable diagnostic and prognostic tools for the management and treatment of patients in this category, were analyzed. The modern, popular, and perspective biomarkers are objectively described. A comprehensive assessment of biomarkers' characteristics is based on an understanding of the pathophysiology of sepsis and makes it possible to choose the optimal combination of these biomarkers. The routine way of using inexpensive biomarkers that have been replaced recently by new, more effective, but also more expensive ones, is also demonstrated. The possibilities of using combinations of various markers in diagnostics for solving problematic issues of early diagnosis and dynamic monitoring of sepsis during treatment are shown.

Keywords: sepsis, biomarkers.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Aleksandr N. Zolotov, e-mail: azolotov@mail.ru

няет разнообразие биомаркеров, использующихся в клинической практике.

По этой же причине выбор лучшего маркера из имеющегося арсенала может вызывать затруднения. Клиническая значимость биомаркера зависит от его диагностической точности. Маркер становится более актуальным по мере увеличения его чувствительности, специфичности, положительно-прогностического и отрицательно-прогностического значения. К характеристикам, определяющим возможность использования биомаркера в клинической практике, относят также сроки появления его диагностических значений; доступность и простоту определения; возможность оценки концентрации биомаркера в малых объемах крови; «чуткость» реакции на проводимую терапию; влияние на уровень маркера сопутствующей патологии, используемых лекарственных средств и др.

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической ценности различных биомаркеров у пациентов с сепсисом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: сепсис, биомаркеры. Глубина поиска – 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторное подтверждение инфекции.

Бактериемия, являясь одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса, требует современных подходов к выявлению и идентификации возбудителя. Лучшим способом подтверждения бактериальной инфекции в крови сегодня признается использование автоматизированных систем, таких как система культуры ESP (TrekDiagnosticsInc, США), VITEK®2 (bioMérieux, США), BacT/Alert® (био-Мерио) и BACTEC FX (BD, США). Их использование повышает и скорость, и возможность определения возбудителя сепсиса.

Эффективным инструментом для раннего выявления инфекции считается использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения в крови бактериальных фрагментов ДНК. В настоящее время секвенирование генов 16S rRNA грамположительных и грамотрицательных бактерий и 18S rRNA Candida признано лучшим методом определения микроорганизмов [2].

Лактат. Особую роль в патогенезе сепсиса играет эндотелиальная дисфункция, приводящая к снижению тромборезистентности внутренней выстилки стенки сосуда и активации NO-синтазы [3], увеличению адгезивных свойств эндотелия по отношению к лейкоцитам, выделению эндотелием белков теплового шока. Перечисленные нарушения способствуют развитию гипоксии, митохондриальной дисфункции и усилению процессов анаэробного гликолиза [4], что, в свою очередь, приводит к повышению уровня лактата крови при сепсисе и септическом шоке.

Однако нормальные значения показателя одного лишь лактата не позволяют исключить жизнеугрожающий сепсис. Пациенты с метаболическим ацидозом, обусловленным сочетанием низкого уровня бикарбонатов или высокого анионного интервала с нормальным уровнем лактата, имеют высокий риск как госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и смертности. Данная

категория больных нуждается в ранней интенсивной терапии [5].

В исследовании S. M. Ryoo et al. [6] показано, что лактат и его клиренс являются полезными маркерами у пациентов с септическим шоком. Уровень лактата в сыворотке крови через 6 часов у пациентов с септическим шоком, которых лечили согласно протоколу, может быть простым и эффективным инструментом для прогноза течения заболевания. Показатель лактата в крови может являться ориентиром для начала реанимационных мероприятий при сепсисе, а снижение его концентрации – признаком относительно благоприятного развития событий после проведенной реанимации [7].

Тем не менее последние исследования по вопросу целесообразности использования лактата в качестве маркера сепсиса заставляют усомниться в «непогрешимости» этого метаболита в качестве показателя, отражающего степень перфузии и потребления кислорода на уровне тканей. В исследовании G. Hernandez et al. [8] рандомизировали 424 пациента с септическим шоком в течение первых восьми часов лечения по одной из двух стратегий инфузионной терапии: группа «периферической перфузии» и группа «лактата». В первой группе выбор стратегии инфузионной терапии основывался на оценке периферической перфузии с использованием проверки времени капиллярного наполнения, во второй – на основе клиренса лактата. Стратегия на основе лактата привела лишь к увеличению объема инфузионной терапии и большему использованию вазопрессоров, но не улучшила результаты лечения пациентов: 28-дневная смертность составила 34,9 % в группе «периферической перфузии» и 43,4 % – в группе «лактата» (95 % ДИ, 0,55–1,02; $p = 0,06$). Через 72 часа в группе «периферической перфузии» отмечалась меньшая органная дисфункция, о чем свидетельствовал средний балл по оценке шкалы SOFA через 72 часа – 5,6 против 6,6 (95 % ДИ, от -1,97 до -0,02; $p = 0,045$) [9].

Выполненные еще в 90-х годах прошлого века исследования дают убедительные доказательства, что гиперлактатемия при сепсисе вряд ли связана с недостаточной доставкой кислорода, а попытки увеличить доставку кислорода могут быть вредными для пациента. Стремление снизить уровень лактата (какими бы ни были средства, принимая во внимание многочисленные возможные механизмы регулирования его уровня в крови) не имеет убедительных оснований с позиций гемодинамики, биоэнергетики или защиты тканей. Еще в 1994 г. M. Hayes et al. [10] выполнили рандомизированное контролируемое исследование, в котором пациенты, находящиеся в критическом состоянии, были разделены на две группы: «сверхнормальная доставка кислорода» и «обычное лечение». В «сверхнормальной» группе действительно наблюдалось значительное увеличение доставки кислорода, однако потребление кислорода оставалось неизменным, а смертность значительно увеличилась.

Результаты этих и других подобных исследований дают основания полагать, что гипоперфузия органов с недостаточной доставкой кислорода и, как следствие, анаэробная продукция лактата не являются очевидной причиной повышенного уровня последнего в крови при сепсисе. Не исключено существование альтернативного объяснения гиперлактатемии при сепсисе. Все больше фактов свидетельствуют о том,

что биоэнергетическая недостаточность при сепсисе первоначально определяется повреждением пируват-дегидрогеназного комплекса эндотоксином бактерий с нарушением экстракции кислорода и только потом – нарушениями транспорта кислорода [11]. В основе нарушений энергетического обмена лежит также митохондриальная дисфункция с многочисленными нарушениями ферментов цикла Кребса и цепи переноса электронов [12].

Таким образом, современные данные свидетельствуют, что увеличение содержания лактата в крови у пациентов с тяжелым сепсисом большей частью не связано с недостаточной перфузией тканей и вряд ли будет реагировать на ятрогенные попытки увеличить доставку кислорода. Вероятно, принятая сообществом анестезиологов-реаниматологов современная концепция ROS-D (Rescue, Optimization, Stabilization, and De-escalation) [13] в данном случае абсолютно уместна и требует не только последовательной конкретизации выбора, но и правильной скорости введения ряда кровезаменителей, в качестве которых с точки зрения патофизиологии сепсиса оправдано использование инфузионных антигипоксантов, содержащих сукцинат [14–15].

Маркеры эндотелиальной дисфункции. У пациентов с сепсисом и септическим шоком обнаруживаются в крови маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как тканевый ингибитор активации плазминогена (PAI-1) [16], ангиопоэтин-2, эндокан (ESM-1) [17], растворимые молекулы адгезии (ICAM-1), тромбоспондин-1 и винкулин (VCL) [18]. PAI-1 может являться предиктором 28-дневной смертности у пациентов с сепсисом [16]. Регистрируемые изменения в системе коагуляции как результат эндотелиальной дисфункции также отрицательно влияют на клиническое течение сепсиса, а наличие ДВС-синдрома повышает риск смертности [19].

Пресепсин. Пресепсин, по мнению ряда авторов [20–25], по специфичности и чувствительности заметно превосходит все остальные маркеры сепсиса, в том числе прокальцитонин (PCT) и С-реактивный белок (CRP). Пресепсин – белок, который присутствует в CD14. CD14 является рецептором для липополисахарид-связывающего белка (LBP). В присутствии инфекционных агентов, в частности липополисахарида (LPS) бактерий, CD14 активирует толл-подобный рецептор TLR4, что, в свою очередь, приводит к провоспалительному каскаду реакций и слиянию комплекса LPS-LBP-CD14, а плазменная протеаза затем генерирует растворимый подтип CD14, именуемый пресепсином. Его продукция индуцируется в процессе фагоцитоза в ответ на бактериальную инфекцию.

Выявление пресепсина позволяет достаточно рано обнаружить признаки тяжелой бактериальной инфекции, являясь 15-минутным тестом, что очень важно для реанимационных мероприятий первого часа при сепсисе [24]. У пациентов без ССВО и КПВС при полостных хирургических операциях повышение уровня пресепсина отмечалось в 8 раз реже, чем прокальцитонина [20]. Пресепсин в диагностике сепсиса зарекомендовал себя маркером, отражающим реальную динамику течения сепсиса, чутко реагирующим на эффективную терапию. Он помогает в прогнозировании рецидивов сепсиса после ремиссии, в то время как клиническая картина сепсиса и уровень прокальцитонина временно нормализуются [21].

Однако следует отметить, что на уровень пресепсина оказывает значительное влияние состояние функции почек, поэтому у пациентов с нефрологическими заболеваниями рекомендуется использовать другие биомаркеры [23]. В работе M. Jereb et al. [25] отмечено, что статистически значимые различия показателей пресепсина и других биомаркеров сепсиса (PCT, CRP, лактат) у пациентов с грамположительной и грамотрицательной инфекцией отсутствуют. Результаты многих исследований продемонстрировали более высокую эффективность использования пресепсина в комбинации с PCT и CRP [22].

Прокальцитонин. Весьма значимым в диагностике сепсиса признается определение содержания в крови биомаркера системного воспаления – прокальцитонина (PCT). Прокальцитонин – прогормон кальцитонина, в норме вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы и нейроэндокринными клетками легких и кишечника, в патологии он вырабатывается не только указанными клетками, но и лейкоцитами. Эндотоксин грамотрицательных бактерий, цитокины и элементы разрушенных мембран клеток являются главными индукторами его синтеза и освобождения из поврежденных органов [26]. Нормальное значение PCT составляет до 0,046 мкг/л, а уровень PCT менее 0,5 мкг/л является референтным для исключения сепсиса. Уровень PCT увеличивается в течение 2–4 часов после начала сепсиса [26]. Исследования показали, что более высокий уровень PCT в день поступления в отделение интенсивной терапии связан с высоким риском прогрессирования инфекционного процесса, вплоть до сепсиса и септического шока [26].

Значения PCT помогают в принятии решения о необходимости назначения антибиотиков и продолжительности антибиотикотерапии [27]. У пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии использование алгоритма на основе PCT привело к снижению длительности курса антибиотиков и улучшению качества жизни при одновременном снижении затрат на госпитализацию, особенно у пациентов ОРИТ с неидентифицированным сепсисом [27–28].

Схожие результаты использования алгоритма определения продолжительности антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом с учетом уровня прокальцитонина получены в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях, выполненных ранее и отраженных в обзоре Jeon K. et al. [27]. Снижение количества дней лечения антибиотиками составило в разных исследованиях от 1 до 3,5. При этом ни одно из исследований не показало увеличения числа побочных эффектов или частоты неэффективного лечения из-за меньшей длительности антибиотикотерапии. Исследование MOSES свидетельствует, что неспособность терапии снизить уровень PCT более чем на 80 % между первым и четвертым днем является важным независимым предиктором повышенной 28-дневной смертности пациентов с сепсисом [29].

Таким образом, показано, что прокальцитонин может быть использован в качестве надежного диагностического теста, прогностического маркера, маркера тяжести сепсиса и связанной с ним смертности, а также для оценки реакции на лечение. По мнению D. Rinewalt et al. [30], PCT даже превосходит CRP в выявлении и оценке тяжести сепсиса. Вследствие высокой диагностической значимости низкий уровень PCT

позволяет исключить сепсис, высокий же уровень PCT помогает в его ранней диагностике, опережая диагностически значимое увеличение уровня CRP более чем на 1 сутки [30].

К недостаткам PCT можно отнести ложноотрицательные результаты у пациентов с локализованной инфекцией, инфицированием нетипичными бактериями и пациентов, получающих стероиды. Уровень PCT может возрастать после тяжелой травмы, хирургического вмешательства или после остановки сердца в рамках неизбежно формирующегося в данных ситуациях ССВО [31].

С-реактивный белок. Достаточно эффективным маркером сепсиса может быть С-реактивный белок – белок острой фазы, который вырабатывается в печени в течение 6 часов с момента инфицирования, а также в ответ на повреждение тканей. Период полураспада CRP составляет 19 часов, а пиковый уровень – от 36 до 50 часов. CRP широко используется в качестве маркера инфекции и сепсиса. Показано, что комплексное исследование CRP и PCT диагностически значимо для определения сепсиса и септического шока [32]. Однако при тяжелой печеночной недостаточности маркер теряет свою диагностическую значимость [33].

Исследование S. Pradhan et al. [34] показало полезность использования CRP в качестве маркера сепсиса в условиях, когда более современные биомаркеры, такие как прокальцитонин или интерлейкины, недоступны. Вследствие высокой чувствительности CRP к инфекции снижается риск несвоевременной диагностики сепсиса у пациентов с высоким риском смертности и появляется возможность относительно рано начать комплекс лечебных мероприятий [34].

Основным недостатком CRP как биомаркера сепсиса является его низкая специфичность. Уровень CRP будет высок при выраженном воспалительном процессе в организме, однако дифференцировать сепсис с другими инфекционными процессами с помощью CRP практически невозможно. Тем не менее доступность и простота его определения в крови позиционируют CRP как надежный маркер для диагностики и прогноза исхода у пациентов с сепсисом наряду с PCT [32].

Цитокины. Хотя синдром системного воспалительного ответа может быть обусловлен воздействием инфекционных или неинфекционных факторов (инфекции, лекарственные препараты, токсины, недостаточность надпочечников, травмы, ожоги, ишемия, панкреатит и др.), при сепсисе он связан с наличием инфекционного фактора и вторичен по отношению к бактериальному, грибковому или вирусному инфекционному агенту [30].

Провоспалительные цитокины являются маркерами гипервоспалительной фазы сепсиса. К числу хорошо изученных провоспалительных цитокинов, имеющих прогностическую значимость, относятся фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) [30]. В то же время у пациентов с сепсисом может повышаться уровень противовоспалительных цитокинов в рамках формирующегося КПВС. Причем известно, что чем сильнее признаки КПВС, тем сложнее протекает сепсис. По данным Moliehi Potjo et al. [35], у пациентов с сепсисом значительно повышался уровень противовоспалительных цитокинов IL-1RA и IL-10 в сравнении с группой пациентов с системным воспа-

лительным ответом, что можно объяснить интенсивным противодействием нарастающему системному воспалительному ответу, наблюдаемому при сепсисе. Исследование PCT, CRP, IL-1RA, IL-10 и уровня тромбоцитов может быть полезно для диагностики сепсиса и прогноза летальности [35].

Заслуживает внимания фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), – цитокин, который способствует миграции и накоплению лейкоцитов в очаге воспаления и инфекции. MIF может играть важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции при сепсисе, способствуя MIF-индуцируемой аутофагии. Блокирование MIF в эксперименте значимо уменьшает индуцируемую тромбоцином аутофагию и повышенную проницаемость, снижая смертность у мышей с эндотоксемией [36]. При использовании в сочетании с другими биомаркерами MIF имеет большую ценность. Высокие уровни MIF и PCT у пациентов коррелируют со смертельным исходом, помогая оценить прогноз выживаемости [37].

Биомаркеры метаболизма железа. Заслуживают внимания клиницистов биомаркеры анемического синдрома, нередко развивающегося на фоне сепсиса (так называемая анемия воспаления).

В недавнем обзоре Y. Jiang et al. [38] отмечено, что такие биомаркеры, как плазменный эритропоэтин, гепсидин, ферритин, IL-6, растворимый рецептор трансферина/log (ферритин), были достоверно связаны с 28-дневной смертностью. При этом плазменный гепсидин может иметь более высокую прогностическую ценность с высокой специфичностью по сравнению с другими параметрами, связанными с анемией воспаления. Прогностическая ценность гепсидина (25-аминокислотного пептида, вырабатываемого в печени) объясняется его участием в метаболизме железа: гепсидин препятствует доступу микроорганизмов к железу, в связи с чем получил название «антимикробный пептид».

Белки острой фазы воспаления. Сывороточный амилоидный белок (SAA), образующийся в печени в острую фазу, увеличивается в 1 000 раз к 8–24 часу после начала инфекции. Мониторинг уровней SAA и сывороточного оксида азота совместно со шкалой APACHE II лучше отражает тяжесть сепсиса в сравнении с традиционными биомаркерами (например, CRP) и может быть использован для прогноза у пациентов с сепсисом [39].

Сывороточный проадреномедуллин (MR-proADM), как установлено, обладает мощным вазодилатирующим и бактерицидным потенциалом [40]. В исследовании J. Baldira et al. [41] показано, что комбинация PCT и MR-proADM может помочь идентифицировать признаки сепсиса у пациентов после неотложной медицинской помощи или до хирургического вмешательства, а MR-proADM и SOFA показали хорошие результаты в прогнозировании 28- и 90-дневной смертности. MR-proADM продемонстрировал также высокую связь с показаниями к переводу в ОРИТ. MR-proADM не подвергается разрушению ферментами, однако лекарственные препараты существенно влияют на метаболизм этого маркера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснование клинического использования широкого спектра биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования сепсиса, а также определения так-

тики ведения пациентов, выбора терапии и оценки ее эффективности основано на понимании патофизиологии этого жизнеугрожающего процесса.

Клинически наиболее значимым биомаркером сепсиса, хотя и с некоторыми ограничениями, является РСТ. При этом использование различных комбинаций биомаркеров (например, РСТ в комбинации с CRP, пресепсин в комбинации с РСТ и CRP и другие сочетания маркеров) существенно расширяет диагностические возможности лабораторной диагностики сепсиса. Раннее подтверждение инфекции, комплексное ис-

пользование в диагностике разнообразных маркеров, в том числе таких, как лактат, помогают своевременно принять решение о мероприятиях первого часа при сепсисе, что может способствовать снижению смертности при сепсисе и септическом шоке. Использование мониторинга маркеров сепсиса в процессе лечения способствует своевременной коррекции лечения и, как следствие, увеличивает вероятность благоприятного исхода этого тяжелого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis – Current Estimates and Limitations // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 193, Iss. 3. P. 259–272.
2. Singhal N., Kumar M., Kanaujia P. K., Viridi J. S. MALDI-TOF Mass Spectrometry: an Emerging Technology for Microbial Identification and Diagnosis // *Frontiers in Microbiology*. 2015. Vol. 6. P. 791.
3. Spiller F., Formiga R. O., da Silva Coimbra J. F., Alves-Filho J. C., Cunha T. M., Cunha F. Q. Targeting Nitric Oxide as a Key Modulator of Sepsis, Arthritis and Pain. Review // *Nitric Oxide – Biology and Chemistry*. 2019. Vol. 89, Iss. 1. P. 32–40.
4. Sun J., Zhang J., Tian J., Virzi G. M., Digvijay K., Cueto L., Yin Y., Rosner M. H., Ronco C. Mitochondria in Sepsis-Induced AKI. Review // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019. Vol. 30, Iss. 7. P. 1151–1161.
5. Mitra B., Roman C., Charters K. E., O'Reilly G., Gantner D., Cameron P. A. Lactate, Bicarbonate and Anion Gap for Evaluation of Patients Presenting with Sepsis to the Emergency Department: A prospective Cohort Study // *EMA – Emergency Medicine Australasia*. 2020. Vol. 32, Iss. 1. P. 20–24.
6. Ryoo S. M., Lee J. B., Lee Y. S. et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients with Septic Shock Defined by Sepsis-3 // *Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 46, Iss. 6. P. E489–E495.
7. Jones A. E. Lactate Clearance for Assessing Response to Resuscitation in Severe Sepsis // *Academic Emergency Medicine*. 2013. Vol. 20. P. 844–847.
8. Hernandez G., Ospina-Tascon G. A., Damiani L. P. et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status Vs Serum Lactate Levels on 28-day Mortality Among Patients with Septic Shock: The Andromeda-Shock Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. Vol. 321, Iss. 7. P. 654–664.
9. Marik P. E. Lactate Guided Resuscitation – Nothing is More Dangerous than Conscientious Foolishness // *Journal of Thoracic Disease*. 2019. Vol. 11, Sup. 15. P. S1969–S1972.
10. Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H., Palazzo M., Hinds C. J., Watson D. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients // *The New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 330, Iss. 24. P. 1717–1722.
11. Tapia P., Soto D., Bruhn A., Alegria L., Jarufe N., Luengo C., et al. Impairment of Exogenous Lactate Clearance in Experimental Hyperdynamic Septic Shock is not Related to Total Liver Hypoperfusion // *Critical Care*. 2015. Vol. 19. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0928-3> (дата обращения: 10.12.2020).

REFERENCES

1. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis – Current Estimates and Limitations // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 193, Iss. 3. P. 259–272.
2. Singhal N., Kumar M., Kanaujia P. K., Viridi J. S. MALDI-TOF Mass Spectrometry: an Emerging Technology for Microbial Identification and Diagnosis // *Frontiers in Microbiology*. 2015. Vol. 6. P. 791.
3. Spiller F., Formiga R. O., da Silva Coimbra J. F., Alves-Filho J. C., Cunha T. M., Cunha F. Q. Targeting Nitric Oxide as a Key Modulator of Sepsis, Arthritis and Pain. Review // *Nitric Oxide – Biology and Chemistry*. 2019. Vol. 89, Iss. 1. P. 32–40.
4. Sun J., Zhang J., Tian J., Virzi G. M., Digvijay K., Cueto L., Yin Y., Rosner M. H., Ronco C. Mitochondria in Sepsis-Induced AKI. Review // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019. Vol. 30, Iss. 7. P. 1151–1161.
5. Mitra B., Roman C., Charters K. E., O'Reilly G., Gantner D., Cameron P. A. Lactate, Bicarbonate and Anion Gap for Evaluation of Patients Presenting with Sepsis to the Emergency Department: A prospective Cohort Study // *EMA – Emergency Medicine Australasia*. 2020. Vol. 32, Iss. 1. P. 20–24.
6. Ryoo S. M., Lee J. B., Lee Y. S. et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients with Septic Shock Defined by Sepsis-3 // *Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 46, Iss. 6. P. E489–E495.
7. Jones A. E. Lactate Clearance for Assessing Response to Resuscitation in Severe Sepsis // *Academic Emergency Medicine*. 2013. Vol. 20. P. 844–847.
8. Hernandez G., Ospina-Tascon G. A., Damiani L. P. et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status Vs Serum Lactate Levels on 28-day Mortality Among Patients with Septic Shock: The Andromeda-Shock Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. Vol. 321, Iss. 7. P. 654–664.
9. Marik P. E. Lactate Guided Resuscitation – Nothing is More Dangerous than Conscientious Foolishness // *Journal of Thoracic Disease*. 2019. Vol. 11, Sup. 15. P. S1969–S1972.
10. Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H., Palazzo M., Hinds C. J., Watson D. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients // *The New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 330, Iss. 24. P. 1717–1722.
11. Tapia P., Soto D., Bruhn A., Alegria L., Jarufe N., Luengo C., et al. Impairment of Exogenous Lactate Clearance in Experimental Hyperdynamic Septic Shock is not Related to Total Liver Hypoperfusion // *Critical Care*. 2015. Vol. 19. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0928-3> (accessed: 10.12.2020).

12. Arulkumaran N., Deutschman C. S., Pinsky M. R., Zuckerbraun B., Schumacker P. T., Gomez H., Gomez A., Murray P. Mitochondrial Function in Sepsis // *Shock*. 2016. Vol. 45, No. 3. P. 271–281.
13. Hoste E. A., Maitland K., Brudney C. S. et al. Four Phases of Intravenous Fluid Therapy: a Conceptual Model // *BJA*. 2014. Vol. 113, Iss. 5. P. 740–747.
14. Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Говорова Н. В., Глущенко А. В., Дмитриева О. Д. Дозозависимое влияние ремаксола на показатели центральной гемодинамики и метаболизм при распространенном перитоните // *Вестник интенсив. терапии*. 2016. № 1. С. 27–32.
15. Долгих В. Т., Говорова Н. В., Орлов Ю. П., Корпачева О. В., Доровских Г. Н., Ершов А. В. Патологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога // *Общая реаниматология*. 2017. Т. 13, № 3. С. 83–92.
16. Kazune S., Caica A., Volceka K. et al. Relationship of Mottling Score, Skin Microcirculatory Perfusion Indices and Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Patients with Septic Shock: an Observational Study // *Critical Care*. 2019. Vol. 23, Iss. 1. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2589-0> (дата обращения: 10.12.2020).
17. Suraj J., Kurpinska A., Sternak M. et al. Quantitative Measurement of Selected Protein Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Plasma by Micro-Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Based on Stable Isotope Dilution Method // *Talanta*. 2019. Vol. 194. P. 1005–1016.
18. Decker S. O., Incamps A., Sigl A. et al. ICAM-1, Thrombospondin-1 & Vinculin: New Biomarkers for the Detection of Invasive Fungal Infections in Patients with Sepsis/Septic Shock // *Infection*. 2019. Vol. 47. P. S28–S29.
19. Iba T., Umemura Y., Watanabe E. Diagnosis of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation and Coagulopathy // *Acute Medicine & Surgery*. 2019. Vol. 6, Iss. 3. P. 223–232.
20. Афанасьев А. А., Малинина Д. А., Колчанова В. Н. [и др.] Место пресепсина в скрининге инфекции у пациентов в критическом состоянии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Т. 15, № 4. С. 23–33.
21. Вельков В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М.: ДИАКОН, 2015. 117 с.
22. Жилинский Е. В. Анализ использования пресепсина в диагностике сепсиса при тяжелой ожоговой травме: тез. доклада науч.-практич. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию первого ожогового центра России. СПб.: ГБУ Санкт-Петербург. НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2016. С. 38–39.
23. Трунова К. А. Пресепсин как маркер сепсиса // *Фармакоэкономика. Современ. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018. Т. 11, № 1. С. 65–70.
24. Limongi D., D'Agostini C., Ciotti M. New Sepsis Biomarkers // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016. Vol. 6, Iss. 6. P. 516–519.
25. Jereb M., Mavric M., Skvarc M., Drobic A., Dolenc S., Strunjas N. P., Luksic B., Kmet N. G. Usefulness of Presepsin as Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Daily Clinical Practice // *Journal of Infection in Developing Countries*. 2019. Vol. 13, Iss. 11. P. 1038–1044.
26. Rogic D., Juros G. F., Petrik J., Vrancic A. L. Advances and Pitfalls in using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis // *EJIFCC*. 2017. Vol. 28, Iss. 2. P. 114–121.
12. Arulkumaran N., Deutschman C. S., Pinsky M. R., Zuckerbraun B., Schumacker P. T., Gomez H., Gomez A., Murray P. Mitochondrial Function in Sepsis // *Shock*. 2016. Vol. 45, No. 3. P. 271–281.
13. Hoste E. A., Maitland K., Brudney C. S. et al. Four Phases of Intravenous Fluid Therapy: a Conceptual Model // *BJA*. 2014. Vol. 113, Iss. 5. P. 740–747.
14. Orlov Yu. P., Lukach V. N., Govorova N. V., Glushchenko A. V., Dmitrieva O. D. Remaxol Dose-Dependent Effect on Central Hemodynamics and Metabolism in Generalized Peritonitis // *Intensive Care Herald*. 2016. No. 1. P. 27–32. (In Russian).
15. Dolgikh V. T., Govorova N. V., Orlov Yu. P., Korpacheva O. V., Dorovskikh G. N., Ershov A. V. Pathophysiological Aspects of Hyperoxia in Anesthesiologist Reanimatologist's Practice // *General Reanimatology*. 2017. Vol. 13, No. 3. P. 83–92. (In Russian).
16. Kazune S., Caica A., Volceka K. et al. Relationship of Mottling Score, Skin Microcirculatory Perfusion Indices and Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Patients with Septic Shock: an Observational Study // *Critical Care*. 2019. Vol. 23, Iss. 1. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2589-0> (accessed: 10.12.2020).
17. Suraj J., Kurpinska A., Sternak M. et al. Quantitative Measurement of Selected Protein Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Plasma by Micro-Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Based on Stable Isotope Dilution Method // *Talanta*. 2019. Vol. 194. P. 1005–1016.
18. Decker S. O., Incamps A., Sigl A. et al. ICAM-1, Thrombospondin-1 & Vinculin: New Biomarkers for the Detection of Invasive Fungal Infections in Patients with Sepsis/Septic Shock // *Infection*. 2019. Vol. 47. P. S28–S29.
19. Iba T., Umemura Y., Watanabe E. Diagnosis of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation and Coagulopathy // *Acute Medicine & Surgery*. 2019. Vol. 6, Iss. 3. P. 223–232.
20. Afanasev A. A., Malinina D. A., Kolchanova V. N. et al. Mesto presepsina v skrininge infektsii u patsientov v kriticheskom sostoianii // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018. Vol. 15, No. 4. P. 23–33. (In Russian).
21. Velkov V. V. Kompleksnaia laboratornaia diagnostika sistemnykh infektsii i sepsisa: S-reaktivnyi belok, prokaltitonin, presepsin. Moscow: DIAKON, 2015. 117 p. (In Russian).
22. Zhilinskii E. V. Analiz ispolzovaniia presepsina v diagnostike sepsisa pri tiazheloi ozhogovoi travme: tez. doklada nauch.-praktich. konf. s mezhduunar. uchastiem, posviashch. 70-letiiu pervogo ozhogovogo tsentra Rossii. Saint Petersburg: GBU Sankt-Peterburg. Nil skoroi pomoshchi im. I. I. Dzhanelidze, 2016. P. 38–39. (In Russian).
23. Trunova K. A. Presepsin kak marker sepsisa // *Farmakoeconomika. Sovrem. farmakoeconomika i farmakoepidemiologia*. 2018. Vol. 11, No. 1. P. 65–70. (In Russian).
24. Limongi D., D'Agostini C., Ciotti M. New Sepsis Biomarkers // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016. Vol. 6, Iss. 6. P. 516–519.
25. Jereb M., Mavric M., Skvarc M., Drobic A., Dolenc S., Strunjas N. P., Luksic B., Kmet N. G. Usefulness of Presepsin as Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Daily Clinical Practice // *Journal of Infection in Developing Countries*. 2019. Vol. 13, Iss. 11. P. 1038–1044.
26. Rogic D., Juros G. F., Petrik J., Vrancic A. L. Advances and Pitfalls in using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis // *EJIFCC*. 2017. Vol. 28, Iss. 2. P. 114–121.

27. Jeon K., Suh J. K., Jang E. J., Cho S., Ryu H. G., Na S., Hong S. B., Lee H. J., Kim J. Y., Lee S. M. Procalcitonin-Guided Treatment on Duration of Antibiotic Therapy and Cost in Septic Patients (PRODA): a Multi-Center Randomized Controlled Trial // J Korean Med Sci. 2019. Vol. 34, Iss. 14. URL: <https://www.jkms.org/Synapse/Data/PDFData/0063JKMS/jkms-34-e110.pdf> (дата обращения: 10.12.2020).
28. Collins C. D., Brockhaus K., Sim T., Suneja A., Malani A. N. Analysis to Determine Cost-Effectiveness of Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Adult Patients with Suspected Bacterial Infection and Sepsis // AJHP. 2019. Vol. 76, Iss. 16. P. 1219–1225.
29. Schuetz P., Birkhahn R., Sherwin R. et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study // Critical care medicine. 2017. Vol. 45, Iss. 5. P. 781–789.
30. Saclarides T. J., Myers J. A., Millikan, K. W. Common Surgical Diseases: An Algorithmic Approach to Problem Solving. Third Ed. 2015. P. 361–362.
31. Khan F. Y. High Serum Procalcitonin: Interpret with Caution // Clinical Microbiology: Open Access. 2017. Vol. 6, Iss. 2. URL: <https://www.longdom.org/open-access/> (дата обращения: 10.12.2020).
32. Ryu J. A., Yang J. H., Lee D. et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, Iss. 9. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/> (дата обращения: 10.12.2020).
33. Bolia R., Srivastava A., Marak R., Yachha S. K., Poddar U. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Biomarkers of Infection in Children with Liver Disease // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2016. Vol. 63, Iss. 4. P. 406–411.
34. Pradhan S., Ghimire A., Bhattarai B. et al. The Role of C-reactive Protein as a Diagnostic Predictor of Sepsis in a Multidisciplinary Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center in Nepal // Indian Journal of Critical Care Medicine. 2016. Vol. 20. P. 417–420.
35. Potjo M., Theron A. J., Cockeran R., Sipholi N. N., Steel H. C., Bale T. V., Meyer P. W. A., Anderson R., Tintinger G. R. Interleukin-10 and Interleukin-1 Receptor Antagonist Distinguish Between Patients with Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) // Cytokine. 2019. Vol. 120. P. 227–233.
36. Chao C. H., Chen H. R., Chuang Y. C., Yeh T. M. Macrophage Migration Inhibitory Factor-Induced Autophagy Contributes to Thrombin-Triggered Endothelial Hyperpermeability in Sepsis // Shock. 2018. Vol. 50, Iss. 1. P. 103–111.
37. Bozza F. A., Gomes R. N., Japiassu A. M. et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Correlate with Fatal Outcome in Sepsis // Shock. 2004. Vol. 22, Iss. 4. P. 309–313.
38. Jiang Y., Jiang F.-Q., Kong F., An M.-M., Jin B.-B., Cao D., Gong P. Inflammatory Anemia-Associated Parameters are Related to 28-day Mortality in Patients with Sepsis Admitted to the ICU: A Preliminary Observational Study // Annals of Intensive Care. 2019. Vol. 9, Iss. 1. Article number 67. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (дата обращения: 10.12.2020).
39. Yu M. H., Chen M. H., Han F. et al. Prognostic Value of the Biomarkers Serum amyloid A and Nitric Oxide in Patients with Sepsis // International immunopharmacology. 2018. Vol. 62. P. 287–292.
40. Gille J., Ostermann H., Dragu A., Sablotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned
27. Jeon K., Suh J. K., Jang E. J., Cho S., Ryu H. G., Na S., Hong S. B., Lee H. J., Kim J. Y., Lee S. M. Procalcitonin-Guided Treatment on Duration of Antibiotic Therapy and Cost in Septic Patients (PRODA): a Multi-Center Randomized Controlled Trial // J Korean Med Sci. 2019. Vol. 34, Iss. 14. URL: <https://www.jkms.org/Synapse/Data/PDFData/0063JKMS/jkms-34-e110.pdf> (accessed: 10.12.2020).
28. Collins C. D., Brockhaus K., Sim T., Suneja A., Malani A. N. Analysis to Determine Cost-Effectiveness of Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Adult Patients with Suspected Bacterial Infection and Sepsis // AJHP. 2019. Vol. 76, Iss. 16. P. 1219–1225.
29. Schuetz P., Birkhahn R., Sherwin R. et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study // Critical care medicine. 2017. Vol. 45, Iss. 5. P. 781–789.
30. Saclarides T. J., Myers J. A., Millikan, K. W. Common Surgical Diseases: An Algorithmic Approach to Problem Solving. Third Ed. 2015. P. 361–362.
31. Khan F. Y. High Serum Procalcitonin: Interpret with Caution // Clinical Microbiology: Open Access. 2017. Vol. 6, Iss. 2. URL: <https://www.longdom.org/open-access/> (accessed: 10.12.2020).
32. Ryu J. A., Yang J. H., Lee D. et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, Iss. 9. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/> (accessed: 10.12.2020).
33. Bolia R., Srivastava A., Marak R., Yachha S. K., Poddar U. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Biomarkers of Infection in Children with Liver Disease // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2016. Vol. 63, Iss. 4. P. 406–411.
34. Pradhan S., Ghimire A., Bhattarai B. et al. The Role of C-reactive Protein as a Diagnostic Predictor of Sepsis in a Multidisciplinary Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center in Nepal // Indian Journal of Critical Care Medicine. 2016. Vol. 20. P. 417–420.
35. Potjo M., Theron A. J., Cockeran R., Sipholi N. N., Steel H. C., Bale T. V., Meyer P. W. A., Anderson R., Tintinger G. R. Interleukin-10 and Interleukin-1 Receptor Antagonist Distinguish Between Patients with Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) // Cytokine. 2019. Vol. 120. P. 227–233.
36. Chao C. H., Chen H. R., Chuang Y. C., Yeh T. M. Macrophage Migration Inhibitory Factor-Induced Autophagy Contributes to Thrombin-Triggered Endothelial Hyperpermeability in Sepsis // Shock. 2018. Vol. 50, Iss. 1. P. 103–111.
37. Bozza F. A., Gomes R. N., Japiassu A. M. et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Correlate with Fatal Outcome in Sepsis // Shock. 2004. Vol. 22, Iss. 4. P. 309–313.
38. Jiang Y., Jiang F.-Q., Kong F., An M.-M., Jin B.-B., Cao D., Gong P. Inflammatory Anemia-Associated Parameters are Related to 28-day Mortality in Patients with Sepsis Admitted to the ICU: A Preliminary Observational Study // Annals of Intensive Care. 2019. Vol. 9, Iss. 1. Article number 67. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (accessed: 10.12.2020).
39. Yu M. H., Chen M. H., Han F. et al. Prognostic Value of the Biomarkers Serum amyloid A and Nitric Oxide in Patients with Sepsis // International immunopharmacology. 2018. Vol. 62. P. 287–292.
40. Gille J., Ostermann H., Dragu A., Sablotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned

Patients // Journal of Burn Care & Research. 2017. Vol. 38, Iss. 5. P. 290–298.

41. Baldirà J., Ruiz-Rodríguez J. C., Wilson D. C., Ruiz-Sanmartin A., Cortes A., Chiscano L., Ferrer-Costa R., Comas I., Larrosa N., Fàbrega A., González-López J. J., Ferrer R. Biomarkers and Clinical Scores to Aid the Identification of Disease Severity and Intensive Care Requirement Following Activation of an In-Hospital Sepsis Code // Annals of Intensive Care. 2020. Vol. 10, Iss. 1. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (дата обращения: 10.12.2020).

Patients // Journal of Burn Care & Research. 2017. Vol. 38, Iss. 5. P. 290–298.

41. Baldirà J., Ruiz-Rodríguez J. C., Wilson D. C., Ruiz-Sanmartin A., Cortes A., Chiscano L., Ferrer-Costa R., Comas I., Larrosa N., Fàbrega A., González-López J. J., Ferrer R. Biomarkers and Clinical Scores to Aid the Identification of Disease Severity and Intensive Care Requirement Following Activation of an In-Hospital Sepsis Code // Annals of Intensive Care. 2020. Vol. 10, Iss. 1. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (accessed: 10.12.2020).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотов Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0002-6775-323X.

E-mail: azolotov@mail.ru

Корпачева Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0001-6110-3933.

E-mail: olgkor@mail.ru

Пальянов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: svpomsk@bk.ru

Орлов Юрий Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0002-6747-998X.

E-mail: orlov-up@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr N. Zolotov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-6775-323X.

E-mail: azolotov@mail.ru

Olga V. Korpacheva – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0001-6110-3933.

E-mail: olgkor@mail.ru

Sergey V. Palyanov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: svpomsk@bk.ru

Yuriy P. Orlov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology and Emergency Medicine CPE, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-6747-998X.

E-mail: orlov-up@mail.ru