

Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса

Е.А. Никитин^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2573-5690, e-mail: E.ikitin98@gmail.com
К.В. Клейменов¹, ORCID: 0000-0002-1853-505X, e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru
Д.Д. Батиенко¹, ORCID: 0000-0002-2493-7522, e-mail: ricki06@yandex.ru
Д.А. Акуленко², ORCID: 0000-0003-3486-9313, e-mail: melpholan@yandex.ru
П.В. Селиверстов¹, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru
В.П. Добрица¹, ORCID: 0000-0003-2767-936X, e-mail: valerii.Dobritca@szgmu.ru
В.Г. Радченко¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 4

² Городская поликлиника №46; 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Седова, д. 95, корп. 2А

Резюме

Сепсис – это системная патологическая реакция, возникшая как результат тяжелого течения инфекции. На данный момент сепсис считается одним из лидирующих заболеваний по уровню смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также одной из наиболее ресурсоемких и материально затратных нозологий. Так, из 100% заболевших сепсисом выживают лишь 40%. Таким образом, высокий уровень смертности и достаточно широкое распространение (в Европе ежегодно регистрируется до 300 тыс. пациентов с сепсисом) актуализирует серьезность проблемы и необходимость совершенствования клинического подхода в стратегии и тактике ведения таких больных. Число случаев выявления и регистрации сепсиса экспансивно возрастает с 1930-х гг. и продолжает динамично возрастать, что, очевидно, требует совершенствования патогномического подхода к терапии. Основными причинами роста септических состояний является все возрастающее использование инвазивных методов в медицинской практике, пандемия сахарного диабета, использование цитостатиков и иммуносупрессоров, а также все возрастающее количество антибиотикоустойчивых штаммов патогенных и условно-патогенных бактерий, тотальные нарушения микробиоценозов слизистых, неразумное использование пробиотиков с производственными штаммами, содержащими очаги патогенности, у пациентов с первичными или вторичными иммунодефицитами.

Сегодня основной этиопатогенетической терапией сепсиса остаются лекарственные препараты, направленные на уничтожение патогенных микроорганизмов. Однако, исходя из патогенеза септического состояния, представляется эффективным поиск препаратов с новыми точками приложения на отдельные звенья патогенеза системной воспалительной реакции. Исследования, проводимые с целью установления эффективности влияния на какие-либо отдельные звенья патогенеза сепсиса – медиаторы воспаления, до сих пор не дали четких результатов.

Ключевые слова: сепсис, активные формы кислорода, цитокины, системная воспалительная реакция, септический шок

Для цитирования: Никитин Е.А., Клейменов К.В., Батиенко Д.Д., Акуленко Д.А., Селиверстов П.В., Добрица В.П., Радченко В.Г. Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса. *Медицинский совет*. 2019;(21):240-246. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New approaches to the impact on the pathogenetic links of sepsis

Eugene A. Nikitin^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2573-5690, e-mail: e.nikitin98@gmail.com
Kirill V. Kleymenov¹, ORCID: 0000-0002-1853-505X, e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru
Darya D. Batienco¹, ORCID: 0000-0002-2493-7522, e-mail: ricki06@yandex.ru
Denis A. Akulenko², ORCID: 0000-0003-3486-9313, e-mail: melpholan@yandex.ru
Pavel V. Seliverstov¹, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru
Valeriy P. Dobritsa¹, ORCID: 0000-0003-2767-936X, e-mail: valerii.Dobritca@szgmu.ru
Valeriy G. Radchenko¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

² Municipal Polyclinic No. 46; 95, Bldg. 2A, Sedova St., Saint Petersburg, 192174, Russia

Abstract

Sepsis is a systemic pathological reaction that arise because of a severe infection. Now, sepsis is considered as one of the most serious diseases and materially expensive nosology's. For instance, out of 100% of cases of sepsis, only 40% survive. Thus, there is a high mortality rate and a wide prevalence (up to 300 thousand patients with sepsis are registered in Europe), which makes it possible to identify serious problems and the need to improve the clinical approach to the management strategy and tactics of such patients. The number of cases of detection and registration of sepsis has been expanding expansively since the thirties of the last century, and continues to grow dynamically, which obviously requires an improvement in the pathognomonic approach to therapy. The main reasons for the growth of septic conditions are the increasing use of invasive methods in medical practice, the pandemic

of diabetes mellitus, the use of cytostatic and immunosuppressants, as well as the increasing number of antibiotic-resistant strains of pathogenic and conditionally pathogenic bacteria, total disruption of mucosal microbiocenoses, unreasonable use of probiotics with production strains containing foci of pathogenicity in patients with primary or secondary immunodeficiencies.

Now, the main etiopathogenetic therapy of sepsis remains drugs aimed at the destruction of pathogenic microorganisms. However, based on the pathogenesis of the septic state, it seems effective to search for drugs with new points of application to individual pathogenesis links of the systemic inflammatory response. Today, studies aimed at establishing the effectiveness of influence on any individual links in the pathogenesis of sepsis - inflammatory mediators, have not yet yielded clear results.

Keywords: Sepsis, reactive oxygen species, cytokines, systemic inflammatory response, septic shock

For citation: Nikitin E.A., Kleymenov K.V., Batienco D.D., Akulenko D.A., Seliverstov P.V., Dobritsa V.P., Radchenko V.G. New approaches to the impact on the pathogenetic links of sepsis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):240-246. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Для сепсиса характерны комплексные нарушения функционирования основных систем и органов, которые могут проявляться как гипертермией, так и гипотермией, как лейкоцитозом, так и лейкоцитопенией [1–3]. Компенсаторными проявлениями являются тахипноэ с тахикардией. Наличие первичного очага инфекции или раны (входные ворота) – является одним из обязательных условий, однако зарегистрированы случаи развития сепсиса без идентификации входных ворот инфекции (криптогенный сепсис) [4]. При этом нельзя исключить возможность дефектуры бактериологического исследования, что может быть компенсировано динамичными серологическими исследованиями. Одной из вероятных причин развития сепсиса без наличия первичного очага инфекции может явиться аутохтонная микрофлора пациента и, возможно, развитие антиген-индуцированного сепсиса [5, 6]. Часто при посеве крови определяется бактериемия, ее необходимо дифференцировать с транслокацией бактерий, а в ряде случаев вообще не удастся определить возбудителя в крови, то есть бактериемия не всегда есть сепсис и сепсис не всегда протекает с бактериемией [7, 8]. Когда к течению сепсиса подключается острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся стойкой гипотонией, полиорганная недостаточность, маркером которой является стойкое повышение лактата крови, можно констатировать септический шок [3, 9–11].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ СЕПСИСЕ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Септический шок, сепсис и системная воспалительная реакция – это чрезмерный ответ врожденного и приобретенного иммунитета организма, направленного на уничтожение микроорганизмов и сохранение гомеостаза организма человека [12]. Такая избыточная гиперергическая реакция со стороны иммунной системы возникает вследствие гиперцитокинемии (ГЦ) [3, 13]. ГЦ – это есть процесс ответа нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов на наличие как первичной, так и вторичной альтерации, сопровождающейся повышением провоспалительных цитокинов, основными из которых выступают интерлейкин 1 (ИЛ-1) и фактор некроза

опухолей альфа (ФНО-альфа). Был проведен ряд исследований, в которых определялся уровень данных цитокинов при сепсисе, их динамика. По результатам статистически достоверно, что уровень концентрации ФНО-альфа и ИЛ-1 коррелирует с летальностью у пациентов с установленным сепсисом в отделениях интенсивной терапии [14, 15]. Также есть данные об исследовании корреляции уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и маркеров сепсиса в стадию доклинического проявления. В исследовании приняли участие 61 пациент, разделенные на три группы. Проводилось исследование следующих маркеров: ПКТ, СРБ, ЛСБ, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-2R. Полученные результаты отмечают значительные различия концентрации маркеров у пациентов с развившимся сепсисом и пациентов с отсутствием проявлений сепсиса за весь период лечения, что говорит о высокой значимости цитокинов в патогенезе сепсиса [16]. Можно ожидать хорошего эффекта снижения гиперергического воспаления цитокиновой терапией с использованием противовоспалительных цитокинов и рецепторных антагонистов провоспалительных цитокинов, производство которых успешно налажено в России.

Из-за сверхсильного каскадного ответа на альтерацию во многих тканях возникает воспалительный процесс вследствие общесистемного действия провоспалительных цитокинов. Такой воспалительный процесс будет не только выполнять защитную функцию, присущую ему физиологически, но и вызывать вторичную альтерацию структурных единиц органов и систем органов, приводя к еще более массивному воспалению (порочный круг) и, как следствие, к гибели клеток.

При септическом шоке, как исходе тяжелого сепсиса, ГЦ приводит к повышению активности индуцибельной синтазы оксида азота в клетках эндотелия сосудов. В результате возникает снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) за счет вазодилатирующего действия NO. Помимо действия цитокинов на эндотелий сосудов, важную роль в патогенезе возникновения гипотензии играет острая эндотелиальная дисфункция [17, 18]. Дисфункция эндотелия при развитии септического шока возникает вследствие действия флогенного фактора, развития местного отека и, как следствие, нарушения функции – это является первичным звеном. При развитии воспалительного процесса ней-

трофилы, макрофаги, тучные клетки начинают адгезироваться к эндотелию вследствие экспрессии эндотелием медиаторов воспаления (в том числе цитокинов), адгезия также играет роль в возникновении эндотелиальной недостаточности. Клетки иммунной системы, привлеченные медиаторами, начинают экспрессию веществ, направленных на уничтожение агентов альтерации. Одним из наиболее сильных киллинговых медиаторов являются активные формы кислорода (АФК), они могут высвобождаться из лейкоцитов после их активации, а также в результате недостаточности фагоцитоза. Продукция АФК зависит от активации системы NADPH-оксидазы. Высвобождение этих мощных медиаторов из клетки повышает экспрессию хемокинов (IL-8 и т.д.), цитокинов и молекул адгезии лейкоцитов, многократно преувеличивая при этом реакции воспаления. АФК принимают участие в воспалительных реакциях: повреждении эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости, альтерации паренхиматозных клеток, эритроцитов, выключении антипротеаз (α 1-антитрипсина). Это приводит к неограниченной протеазной активности с увеличением деструкции тканей. В легких ингибирование антипротеазной активности приводит к разрушению эластической ткани и повреждению пневмоцитов (предпосылки острого респираторного дистресс-синдрома взрослых). При активации нейтрофилы выделяют собственные токсичные формы кислорода и запускают продукцию АФК эндотелием сосудов. Помимо этого, эндотелий, находящийся под воздействием вторичной альтерации вследствие «цитокинового шторма», способен самостоятельно выделять АФК как медиаторы воспаления и, как следствие, вызывать деструкцию митохондриального аппарата клеток [19].

АФК, в частности супероксид-анион, гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал, перекись водорода, способны воздействовать на клетки (и не только эндотелия), преодолевая антиоксидантную систему, окисляя ДНК, белки, и в особенности жиры (перекисное окисление липидов), что приводит к нарушению структуры клеточного звена. Помимо нарушения функций данных структурных элементов, АФК способны к прямому воздействию на эндотелий, вызывая увеличенную экспрессию адгезинов, нейтрофильную инфильтрацию сосудистой стенки, привлечение провоспалительных медиаторов, усиление апоптоза, а также приводить к тромбообразованию (предпосылки для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) [30]. Наиболее сильным действием обладает супероксид-анион O_2^- , способный тормозить секрецию и снижать активность NO-синтазы и связывать NO, образуя высокотоксичное соединение пероксинитрит ($ONOO^-$), вызывающий повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз [20].

Кроме АФК, в патогенезе возникновения эндотелиальной дисфункции немаловажную роль играет гипоксия. Гипоксия, возникающая вначале как следствие местного воспаления, в дальнейшем как следствие сосудистой недостаточности, приводит к гипозергии клеток, в частно-

сти эндотелия сосудов. Гипозергия приводит к нарушению функционирования сосудистой стенки, увеличению секреции эндотелиоцитами NO, адгезинов и фактора Виллебранда [21]. В целом эндотелиальная дисфункция приводит к острой сосудистой недостаточности, уменьшению ОПСС вследствие массивной вазодилатации, увеличению проницаемости сосудистой стенки, возникновению диссеминированного интерстициального отека и снижению ОЦК за счет потери внутрисосудистой жидкости при сохранении количества общей жидкости в организме, то есть ее перераспределению.

При развитии септического шока падает активность вагальных кардиальных нейронов и растет ЧСС, развивается тахикардия. Она имеет компенсаторное значение, направленное на увеличение минутного объема кровообращения (МОК). Несмотря на процессы, направленные на достижение полезных результатов (увеличение МОК), некоторое количество тканей продолжает страдать от ишемии, которая продолжает нарастать несмотря на рост МОК. Это связано с активацией эндотелиоцитов, нейтрофилов и фагоцитов, которая приводит к расстройству на уровне микроциркуляции, происходящему вследствие дефицита индуцибельной синтазы NO.

Рост минутного кровообращения, являясь компенсаторной реакцией, отчасти вызван ГЦ за счет первичных провоспалительных цитокинов. Компенсаторный характер данного явления заключается не только в увеличении оксигенации тканей, но и в усилении доставки нейтрофилов в очаг воспаления. Рост МОК также сопровождается системной микроциркуляторной дилатацией, что приводит к снижению РПСС для создания оптимальных условий адгезии клеток иммунной системы. ГЦ приводит к экспрессии эндотелием адгезинов. Адгезия – это начальный этап патологического воспаления, не имеющего защитного характера. Данное воспаление в рамках всего организма имеет только патологический характер, становясь диссеминированным, оно повреждает системы органов и тканей, приводит к критическому нарушению структурно-функциональных единиц и развитию полиорганной недостаточности (ПОЛ). Помимо этого, адгезия способствует увеличению гидростатического давления в микроциркуляторном русле, приводя к интерстициальному отеку [22].

Этиопатогенез сепсиса и системной воспалительной реакции, согласно современным представлениям, связан с патогенным действием как грамположительной, так и грамотрицательной флоры [23]. В индукции системной воспалительной реакции на проникновение грамположительного микроорганизма определяющую роль играют: экзотоксин бактерий, способный активировать 12-й фактор свертывания крови (Хагемана), который в свою очередь вызывает каскадный ответ, приводящий к активации системы комплемента и высвобождению ФНО- α и ИЛ-1 – главных цитокинов, участвующих в патохимии сепсиса и септического шока [22]. Кроме того, следствием активации и действия системы комплемента являются выделение большого количества АФК, в свою очередь еще больше стимулирующее секрецию цитокинов [22, 23]. При

ответной реакции организма на инвазию грамотрицательных микроорганизмов основным фактором является липополисахарид типа А (ЛПС-А). ЛПС-А, связываясь с липополисахарид-связывающим белком, приводит к активации иммунокомпетентных клеток и выделению медиаторов воспаления, коими являются цитокины, перечисленные выше, и АФК.

На данный момент главной этиопатогенетической терапией сепсиса являются химические препараты, направленные на уничтожение патогенных микроорганизмов [22]. Исследования, проводимые с целью влияния на какие-либо отдельные звенья патогенеза сепсиса – медиаторы воспаления, до сих пор не дали четких результатов [22, 23].

Исходя из основ патогенеза сепсиса и септического шока, одним из методов коррекции данного состояния является терапия, направленная на снижение активности врожденного иммунитета, а также воздействие на основные механизмы системной воспалительной реакции [24]. Ингибирование синтеза АФК, являющегося перекрестным звеном патогенеза сепсиса, а также звеном, участвующим в «порочном круге», осуществляющим хемотаксис для цитокинов и опосредующим сепсис как системную реакцию, выступает, с нашей точки зрения, наиболее эффективным методом коррекции каскада патологических реакций, индуцированных сепсисом.

При развитии системной реакции воспаления цитокины, являющиеся первичным звеном, приводят к активации АФК, которые в свою очередь, помимо вторичной альтерации здоровых тканей, приводят к еще большему выбросу провоспалительных и снижению уровня противовоспалительных цитокинов. Дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительных медиаторов приводит к еще большему выделению АФК, что является причиной значительного повреждения тканей, возникновения эндотелиальной недостаточности, интерстициального отека эндотелия сосудов, усиления проницаемости и развития коллапса как следствие резкого падения ОПСС. В дальнейшем при постоянном поддержании высокого уровня цитокинов и АФК падение ОПСС начинает носить постоянный характер, в ходе чего повреждается микроциркуляторное русло и развивается инфекционно-токсический шок, причем основными агентами шока выступают эндогенные медиаторы воспаления.

Помимо всего прочего, в патогенезе септического шока немаловажно значение ИЛ-1 и ФНО-альфа как цитокинов, оказывающих в больших концентрациях отрицательное инотропное действие на сердце. Также известно действие ФНО-альфа по активации процессов синтеза АФК в клетках, что приводит к развитию отека митохондрий. То есть, по сути, АФК приводят к развитию отека митохондрий, повреждению митохондриальной цепи за счет повреждения, а именно окисления, ферментов цепи переноса электронов, что приводит к возникновению гипоксии клетки, вызванной на микроскопическом уровне, и, как следствие, к гибели клеток [25].

Одним из главных источников АФК в клетке являются митохондрии. Доказано, что действие марганцевой супероксиддисмутазы, инактивирующей синглетный кислород, предотвращает деструкцию клетки, ассоциированную с действием ФНО-альфа. Это является неоспоримым фактом связи ФНО-альфа с выделением клеткой АФК.

При этом активность дыхательных цепей – необходимое условие для деструкции клетки при действии ФНО-альфа. Так, в эксперименте было установлено, что при отсутствии поступления кислорода в дыхательную цепь возникает резистентность к действию ФНО-альфа [26]. Необходимо отметить, что системная альтерация, ассоциированная с ФНО-альфа и его действием на митохондрии, лежит в основе тканевой гипоксии при септических процессах [27, 23]. Также действие провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1 и т.д.) приводит к активации тканевого фактора свертывания крови и, как следствие, активации процессов гомеостаза в виде отложения фибрина на поверхности интимы сосудов, что приводит к возникновению ДВС [28, 29].

При сепсисе и септическом шоке также характерно развитие ацидоза. Лактатный ацидоз при сепсисе развивается как причина юстакапиллярного шунтирования крови, расширения емкостных сосудов и образования общей венозной гиперемии. К тому же одной из главных предпосылок образования ацидоза является системная воспалительная реакция, вызванная каскадной реакцией медиаторов воспаления. Как следствие циркуляторной гипоксии, ассоциированной с эндотелиальной недостаточностью и стойким снижением ОПСС, несмотря на увеличение МОК, за счет роста ЧСС растет артериально-венозная разница по кислороду и возникает дефицит энергии в клетке, переход клетки на анаэробный путь окисления и развитие ацидоза. Причем развитие ацидоза, как локального, так и диссеминированного, ведет лишь к усилению процессов образования АФК и повреждению клеток и тканей [30].

Таким образом, у подавляющего числа больных в состоянии септического шока уменьшение потребления кислорода клетками и тканями преимущественно связано с недостаточностью тканевого дыхания за счет нарушения функционирования ферментов цепи переноса электронов, расположенной в митохондриях. При сепсисе у пациентов развитие лактатного ацидоза отмечается при нормальном напряжении кислорода в венозной крови. Лактат-индуцированный ацидоз является следствием снижения активности пируватдегидрогеназы и вторичным накоплением лактата [22].


В случае сепсиса и септического шока падение энергетического уровня в клетках (гипоэргоз) является следствием цитотоксического действия активных форм кислорода. Патогенез септического шока в абсолютном большинстве состоит из расстройств системы биологического окисления, развития окислительных процессов, явления «респираторного взрыва», индуцированного как цитокинами, так и системой комплемента С3-С5, нарушения баланса антиоксидантных средств и определяется гипоксией клеток как основной причиной нарушения структуры и функции микроциркуляторного русла и организма в целом [16, 22, 26, 31].

ВЫВОДЫ

Исходя из данных, приведенных выше, можно сделать вывод, что новой малоизученной мишенью воздействия на патогенетическое звено сепсиса являются активные формы кислорода. Ведь именно АФК участвуют в подавляющем большинстве патогенетических механизмов индукции сепсиса. Они составляют основу практически всех цитотоксических реакций, возникающих как реактивный ответ врожденной системы иммунитета на возбудителей. АФК являются главным звеном в возникновении и поддержании феномена эндотелиальной недостаточности, участвуют в системной воспалительной реакции, приводят к развитию диссеминации процесса воспаления и служат одним из звеньев, через которые действуют важнейшие с точки зрения патогенеза сепсиса медиаторы воспаления – цитокины. Последствия действия АФК могут быть разрушительны в рамках всего организма. К ним можно отнести цитолиз, цитодеструкцию и малигнизацию клеток организма.

Так как АФК – перекрестное звено практически всех реакций, происходящих при сепсисе и септическом шоке, участвуют в начале развития гиперергической реакции

организма и являются элементами, поддерживающими реактивность, то при снижении уровня образования активных форм кислорода с учетом стандартной терапии при сепсисе можно ожидать и прогнозировать снижение летальности пациентов, а также улучшение динамики течения заболевания, уменьшение гиперреактивности организма и, как следствие, улучшение состояния пациентов с верифицированным сепсисом в разгар заболевания и лиц с высокой вероятностью развития септических процессов [32].

К способам обуздания процессов биологического окисления в организме человека как при патологических реакциях, так и в норме относится контроль антиоксидантных звеньев как ферментативного, так и неферментативного звена. С точки зрения авторов, наиболее высокоэффективным способом воздействия на процессы окисления является разработка методов использования и модифицирования ферментативного антиоксидантного звена при различных патологических состояниях, связанных с участием АФК как непосредственных звеньев патогенеза. 

Поступила / Received 02.09.2019

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2019

Принята в печать / Accepted 01.10.2019

Список литературы

- Kushimoto S., Abe T., Ogura H., Shiraishi A., Saitoh D., Fujishima S., et al. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients with Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Critical Care Medicine*. 2019;47(5):691-699. doi: 10.1097/CCM.0000000000003688.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;(2):16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
- Ranzani O.T., Shankar-Hari M., Harrison D.A., Rabello L.S., Salluh J.I.F., Rowan K.M., Soares M. A Comparison of Mortality From Sepsis in Brazil and England: The Impact of Heterogeneity in General and Sepsis-Specific Patient Characteristics. *Crit Care Med*. 2019;47(1):76-84. doi: 10.1097/CCM.0000000000003438.
- Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А., Зубарева Н.А., Трибулев М.А., Мухачева С.Ю. Использование шкалы QSOFA в диагностике сепсиса. Результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(4):14-22. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22.
- Rhee C., Zhang Z., Kadri S.S., Murphy D.J., Martin G.S., Overton E., et al. CDC Prevention Epicenters Program. Sepsis Surveillance Using Adult Sepsis Events Simplified eSOFA Criteria Versus Sepsis-3 Sequential Organ Failure Assessment Criteria. *Crit Care Med*. 2019;47(3):307-314. doi: 10.1097/CCM.0000000000003521.
- Meyer N., Harhay M., Small D., Prescott H., Bowles K., Gaieski D., Mikkelsen M., MSCE. Temporal Trends in Incidence, Sepsis-Related Mortality, and Hospital-Based Acute Care After Sepsis Critical Care Medicine. 2018;46(3):354-360. doi: 10.1097/CCM.0000000000002872.
- Barbash I.J., Davis B., Kahn J.M. National Performance on the Medicare SEP-1 Sepsis Quality Measure. *Crit Care Med*. 2019;47(8):1026-1032. doi: 10.1097/CCM.0000000000003613.
- Cassidy B., Phillips G.S., Schorr C., Dellinger R.P., Townsend S.R., Osborn T.M., Reinhart K., Selvakumar N., Levy M.M. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. Results from the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
- Pruinelli L., Westra B.L., Yadav P., Hoff A., Steinbach M., Kumar V., Delaney C.W., Simon G. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(4):500-505. doi: 10.1097/CCM.0000000000002949.
- Wong H.R. Sepsis Biomarkers. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(1):11-16. doi: 10.1055/s-0038-1677537.
- Полушин Ю.С., Шлык И.В. Комментарий к номеру. Удастся ли в России реализовать современные подходы к лечению сепсиса? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;12(2):3-6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kommentariy-k-nomeru-udastysya-li-v-rossii-realizovat-sovremennyye-podhody-k-lecheniyu-sepsisa>.
- Зулькарнаев А.Б., Ватазин А.В., Пасов С.А., Подойницын А.А. Современная концепция патогенеза сепсиса и перспективные подходы к его терапии. *Альманах клинической медицины*. 2014;(30):91-98. doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-91-98.
- Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C., Wegscheider K., Schumann R.R. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood*. 2001;98(13):3800-3808. doi: 10.1182/blood.v98.13.3800.
- Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J., Shin J., Nemzek J.A. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock*. 2002;17(6):463-467. doi: 10.1097/00024382-200206000-00004.
- Булава Г.В., Шабанов А.К., Никитина О.В., Кислюхина Е.В. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с угрожающими состояниями в зависимости от развития сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018;7(1):13-19. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19.
- Локтионова И.Л., Покровский М.В., Рагулина В.А., Титарева Л.В., Денисюк Т.А., Стулакова Е.В., Сытник М.В., Сароян К.В., Лосенок С.А. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;4(123):20-31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-funktsii-sosudistogo-endoteliya-pri-infektsionnoy-patologii-razlich-noy-etologii>.
- McHale T.M., Garcarena C.D., Fagan R.P., Smith S.G.J., Martin-Loches I., Curley G.F., Fitzpatrick F., Kerrigan S.W. Inhibition of Vascular Endothelial Cell Leak Following *Escherichia coli* Attachment in an Experimental Model of Sepsis. *Crit Care Med*. 2018;46(8):e805-e810. doi: 10.1097/CCM.0000000000003219.
- Salvemini D., Doyle T.M., Cuzzocera S. Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrate stress in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2006;34(5):965-70. doi: 10.1042/BST0340965.
- Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol*. 2003;138(4):532-543. doi: 10.1038/sj.bjp.0705080.

21. Vural K.M., Oz M.C., Liao H., Batirel H.F., Pinsky DJ. Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(2):150-5. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00128-1.
 22. Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2002;59(1):3-8. doi: 10.1093/ajhp/59.suppl_1.S3.
 23. Гоманова Л.И., Фокина М.А. Современные представления о патогенетических механизмах септического шока. *Электронное научное издание Альманах Пространство и Время.* 2018;16(3-4). doi: 10.24411/2227-9490-2018-12072.
 24. de Jong H.K., van der Poll T., Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J Innate Immun.* 2010;2(5):422-30. doi: 10.1159/000316286.
 25. Weiss S.L., Zhang D., Bush J., Graham K., Starr J., Tuluc F., Henrickson S., Kilbaugh T., Deutschman C.S., Murdock D., McGowan F.X.Jr., Becker L., Wallace D.C. Persistent Mitochondrial Dysfunction Linked to Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(10):1433-1441. doi: 10.1097/CCM.0000000000003931.
 26. Higuchi M., Aggarwal B.B., Yeh T.Y. Activation of CPP3-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J. Clin. Invest.* 1997;99(7):1751-1758. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Activation-CPP32-like-protease-in/9120020.html>.
 27. Kraft B.D., Chen L., Suliman H.B., Piantadosi C.A., Welty-Wolf K.E. Periphera Blood Mononuclear Cells Demonstrate Mitochondrial Damage Clearance During Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(5):651-658. doi: 10.1097/CCM.0000000000003681.
 28. Semeraro N., Ammolio C.T., Semeraro F., Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):650-8. doi: 10.1055/s-0035-1556730.
 29. Levi M., Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(1):9-15. doi: 10.1055/s-0034-1398376.
 30. Gutierrez G., Wulf M. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med.* 1996;22(1):6-16. doi: 10.1007/bf01728325.
 31. Hotchkiss R.S., Karl I.E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267(11):1503-10. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Reevaluation-role-cellular-hypoxia-bioenergetic/1538541.html>.
 32. Пушкина Т.А., Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородин Е.Н. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы (обзор литературы). *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2016;(4):42-47. Режим доступа: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/321>.
-
- ## References
1. Kushimoto S., Abe T., Ogura H., Shiraishi A., Saitoh D., Fujishima S., et al. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients with Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Critical Care Medicine.* 2019;47(5):691-699. doi: 10.1097/CCM.0000000000003688.
 2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
 3. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(2):16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
 4. Ranzani O.T., Shankar-Hari M., Harrison D.A., Rabello L.S., Salluh J.I.F., Rowan K.M., Soares M.A. Comparison of Mortality From Sepsis in Brazil and England: The Impact of Heterogeneity in General and Sepsis-Specific Patient Characteristics. *Crit Care Med.* 2019;47(1):76-84. doi: 10.1097/CCM.0000000000003438.
 5. Astafieva M.N., Rudnov V.A., Kulabukhov V.V., Bagin V.A., Zubareva N.A., Tribulev M.A., Mukhacheva S.Y. QSOFA score for diagnostics of sepsis. Results of the russian multi-center trial of RISES. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2018;15(4):14-22. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22.
 6. Rhee C., Zhang Z., Kadri S.S., Murphy D.J., Martin G.S., Overton E., et al. CDC Prevention Epicenters Program. Sepsis Surveillance Using Adult Sepsis Events Simplified eSOFA Criteria Versus Sepsis-3 Sequential Organ Failure Assessment Criteria. *Crit Care Med.* 2019;47(3):307-314. doi: 10.1097/CCM.0000000000003521.
 7. Meyer N., Harhay M., Small D., Prescott H., Bowles K., Gaieski D., Mikkelsen M., MSCE. Temporal Trends in Incidence, Sepsis-Related Mortality, and Hospital-Based Acute Care After Sepsis Critical Care Medicine. 2018;46(3):354-360. doi: 10.1097/CCM.0000000000002872.
 8. Barbash I.J., Davis B., Kahn J.M. National Performance on the Medicare SEP-1 Sepsis Quality Measure. *Crit Care Med.* 2019;47(8):1026-1032. doi: 10.1097/CCM.0000000000003613.
 9. Casserly B., Phillips G.S., Schorr C., Dellinger R.P., Townsend S.R., Osborn T.M., Reinhart K., Selvakumar N., Levy M.M. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. Results from the Surviving Sepsis Campaign Database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
 10. Prunelli L., Westra B.L., Yadav P., Hoff A., Steinbach M., Kumar V., Delaney C.W., Simon G. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2018;46(4):500-505. doi: 10.1097/CCM.0000000000002949.
 11. Wong H.R. Sepsis Biomarkers. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;8(1):11-16. doi: 10.1055/s-0038-1677537.
 12. Polushin Yu.S., Shlyk I.V. Commentary of the issue. Will the modern approaches to sepsis management be implemented in Russia? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2015;12(2):3-6. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kommentariy-k-nomeru-udastya-ti-v-rossii-realizovat-sovremennye-podhody-k-lecheniyu-sepsisa>.
 13. Zulkarnaev A.B., Vatazin A.V., Pasov S.A., Podojnicin A.A. Modern concepts of sepsis pathogenesis and perspective approach to its treatment. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(30):91-98. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-91-98.
 14. Zweigner J., Gramm H.J., Singer O.C., Wegscheider K., Schumann R.R. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood.* 2001;98(13):3800-3808. doi: 10.1182/blood.v98.13.3800.
 15. Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J., Shin J., Nemzek J.A. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock.* 2002;17(6):463-467. doi: 10.1097/00024382-200206000-00004.
 16. Bulava G.V., Shabanov A.K., Nikitina O.V., Kislukina E.V. Dynamics of systemic inflammatory response markers in patients with urgent conditions depending on the development of sepsis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch = Russian Sklifovsky Journal Emergency medical care.* 2018;7(1):13-19. (In Russ.) doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19.
 17. Loktionova I.L., Pokrovskiy M.V., Ragulina V.A., Titareva L.V., Denisuk T.A., Stupakova E.V., Sytnik M.V., Saroyan K.V., Losenok S.A. The status of vascular endothelium function in infectious diseases of various etiologies. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. = Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy.* 2012;4(123):20-31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyaniye-funktsii-sosudistogo-endoteliya-pri-infektsionnoy-patologii-razlichnoy-etologii>.
 18. McHale T.M., Garcarena C.D., Fagan R.P., Smith S.G.J., Martin-Loches I., Curley G.F., Fitzpatrick F., Kerrigan S.W. Inhibition of Vascular Endothelial Cell Leak Following Escherichia coli Attachment in an Experimental Model of Sepsis. *Crit Care Med.* 2018;46(8):e805-e810. doi: 10.1097/CCM.0000000000003219.
 19. Salvemini D., Doyle T.M., Cuzzocera S. Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrate stress in inflammation. *Biochem Soc Trans.* 2006;34(5):965-70. doi: 10.1042/BST0340965.
 20. Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol.* 2003;138(4):532-543. doi: 10.1038/sj.bjp.0705080.
 21. Vural K.M., Oz M.C., Liao H., Batirel H.F., Pinsky DJ. Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(2):150-5. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00128-1.
 22. Jacobi J. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2002; 59(1):3-8. doi: 10.1093/ajhp/59.suppl_1.S3.
 23. Gomanova L.I., Fokina M.A. Contemporary views of pathogenetic septic shock mechanisms. *Ehlektronnoe nauchnoe izdanie al'manakh prostanstvo i vremya = Electronic scientific edition Almanac space and time.* 2018;16(3-4). (In Russ.) doi: 10.24411/2227-9490-2018-12072.
 24. de Jong H.K., van der Poll T., Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *J Innate Immun.* 2010;2(5):422-30. doi: 10.1159/000316286.
 25. Weiss S.L., Zhang D., Bush J., Graham K., Starr J., Tuluc F., Henrickson S., Kilbaugh T., Deutschman C.S., Murdock D., McGowan F.X.Jr., Becker L., Wallace D.C. Persistent Mitochondrial Dysfunction Linked to Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(10):1433-1441. doi: 10.1097/CCM.0000000000003931.

26. Higuchi M., Aggarwai B.B., Yeh T.Y. Activation of CPP3-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J. Clin. Invest.* 1997;99(7):1751-1758. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Activation-CPP3-like-protease-in/9120020.html>.
27. Kraft B.D., Chen L., Suliman H.B., Piantadosi C.A., Welty-Wolf K.E. Peripheral Blood Mononuclear Cells Demonstrate Mitochondrial Damage Clearance During Sepsis. *Crit Care Med.* 2019;47(5):651-658. doi: 10.1097/CCM.0000000000003681.
28. Semeraro N., Ammollo C.T., Semeraro F., Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):650-8. doi: 10.1055/s-0035-1556730.
29. Levi M., Poll T.V. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(1):9-15. doi: 10.1055/s-0034-1398376.
30. Gutierrez G., Wulf M. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med.* 1996;22(1):6-16. doi: 10.1007/bf01728325.
31. Hotchkiss R.S., Karl I.E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267(11):1503-10. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Reevaluation-role-cellular-hypoxia-bioenergetic/1538541.html>.
32. Pushkina T.A., Tokayev E.S., Popova T.S., Borodina E.N. Superoxide dismutase as a component of antioxidant therapy: current state of the issue and prospects (a literature review). *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch = Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2016;(4):42-47. (In Russ.) Available at: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/321>.

Информация об авторах:

Никитин Евгений Александрович, студент 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 33; e-mail: E.ikitin98@gmail.com

Клейменов Кирилл Владимирович, студент 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 33; e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru

Батиенко Дарья Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 33; e-mail: ricki06@yandex.ru

Акуленко Денис Андреевич, врач анестезиолог-реаниматолог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 46»; 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Седова, д. 95, корп. 2А; e-mail: melpholan@yandex.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Добрица Валерий Павлович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18; e-mail: valerii.Dobritsa@szgmu.ru. ORCID iD 0000-0003-2767-936X

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 18; e-mail: radchenkovvalery@mail.ru

Information about the authors:

Eugene A. Nikitin, 4th year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 33, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: e.nikitin98@gmail.com

Kirill V. Kleymenov, 4th year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 33, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: kleymenovkirill99@mail.ru

Darya D. Batienco, 6th year student, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 33, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: ricki06@yandex.ru

Denis A. Akulenko, doctor anaesthesiologist – intensivist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Polyclinic No. 46»; Liter A, Bldg. 2, House 95, Sedova St., Saint Petersburg, 192174, Russia; e-mail: melpholan@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Valeriy P. Dobritsa, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 18, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: valerii.Dobritsa@szgmu.ru

Valeriy G. Radchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pavilion 18, House 47, Piskarevskiy pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia; e-mail: radchenkovvalery@mail.ru