

<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-3-166-175>

УДК: 616.94-085

© Андреев А.А., Лаптиёва А.Ю., Мустафина С.И., Остроушко А.П., Аралова М.В., Боев С.Н.,
Коновалов П.А., Стул Т.Г., 2024

Обзор/Review



БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

А.А. АНДРЕЕВ¹, А.Ю. ЛАПТИЁВА^{1*}, С.И. МУСТАФИНА¹, А.П. ОСТРОУШКО¹, М.В. АРАЛОВА¹, С.Н. БОЕВ¹,
П.А. КОНОВАЛОВ¹, Т.Г. СТУЛ²

¹Кафедра общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Россия

²Кафедра иностранных языков ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минздрава России, 392000, Тамбов, Россия

Резюме

Введение. На долю хирургических пациентов приходится почти треть всех случаев сепсиса, лечение которого характеризуется высокими затратами, длительностью, риском осложнений. Биомаркеры при ранней диагностике позволяют могут сыграть решающую роль в оценке эффективности проводимого лечения и дифференциальной диагностики.

Цель. Изучить особенности диагностики сепсиса с помощью биомаркеров, эффективность их применения в хирургической практике.

Материалы и методы. Выполнен обзор данных в PubMed, CochraneLibrary, ScienceDirect, eLIBRARY. Были применены следующие критерии для исключения анализируемых материалов: описание отдельных клинических случаев; книги и документы; сравнение результатов лечения. В проведенный анализ из 116 первично выявленного источника включены 30.

Результаты. На сегодняшний день выделяют несколько групп биомаркеров, применяемых при данной патологии. Постоянно повышенные уровни CRP и PCT коррелируют с септическими осложнениями. Но для надёжной интерпретации результатов их следует определять в динамике. Из группы провоспалительных цитокинов наиболее часто применяется IL-6, но он недостаточно надёжен как критерий, ограниченно используется в клинической практике. Пресепсин лучше всего подходит для ранней диагностики, но его использование ограничивается высокой стоимостью исследований и отсутствием четко установленного порога.

Заключение. Биомаркеры широко применяются в ранней диагностике сепсиса, прогнозировании исхода и как дополнительный критерий при выборе рациональной антибиотикотерапии. Однако, до сих пор «идеальный» биомаркер сепсиса не определен, требуются глубокая объективная интерпретация их использования, а также оценка возможности их комбинированного применения.

Ключевые слова: сепсис, биомаркеры, воспалительная реакция, инфекция.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Андреев А.А., Лаптиёва А.Ю., Мустафина С.И., Остроушко А.П., Аралова М.В., Боев С.Н., Коновалов П.А., Стул Т.Г. биомаркеры в диагностике сепсиса. *Московский хирургический журнал*, 2024. № 3. С. 166–175. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-3-166-175>

Вклад авторов: Андреев А.А. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, Лаптиёва А.Ю. – написание текста, анализ материала, Мустафина С.И. – написание текста, Остроушко А.П. – редактирование, анализ материала, Аралова М.В. – написание текста, анализ материала, Боев С.Н. – редактирование, Коновалов П.А. – написание текста, Стул Т.Г. – перевод на английский язык.

BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF SEPSIS

ALEXANDR A. ANDREEV¹, ANASTASIA YU. LAPTIYOVA¹, SOFIA I. MUSTAFINA¹, ANTON P. OSTROUSHKO¹,
MARIA V. ARALOVA¹, SERGEY N. BOEV¹, PAVEL A. KONOVALOV¹, TATYANA G. STUL²

¹Department of General and Outpatient Surgery FGBOU VO "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russia

²Department of Foreign Languages FGBOU VO Tambov State University named after G.R. Derzhavin of the Ministry of Health of the Russian Federation, 392000, Tambov, Russia

Abstract

Introduction. Surgical patients account for almost a third of all cases of sepsis, its treatment means higher costs, longer duration, risk of complications. Biomarkers in case of early diagnosis and can also play a crucial role in assessing the effectiveness of treatment.

The purpose of the study. To study the features of sepsis diagnostics using biomarkers and their effectiveness in surgical practice.

Materials and methods of research. Data were reviewed in PubMed, CochraneLibrary, ScienceDirect, eLIBRARY. The following criteria were applied to exclude the analyzed materials: description of individual clinical cases; books and documents; comparison of treatment results. 116 sources were initially identified and 51 sources were included in the analysis.

Results. Today there are several groups of biomarkers used in this pathology. Consistently elevated CRP and PCT levels correlate with septic complications. But for a reliable interpretation of the results, they should be determined over time. In the group of proinflammatory cytokines, IL-6 is the most commonly used but it is not reliable enough as a criterion and is used to a limited extent in clinical practice. Presepsin is best suited for early diagnosis but its use is limited by high cost of tests and lack of a clearly defined threshold.

Conclusion. Biomarkers are widely used in the early diagnosis of sepsis, predicting the outcome and as an additional criterion for choosing rational antibiotic therapy. However, so far the "ideal" biomarker of sepsis has not been determined, an assessment of their use and the possibility of their combined use are required.

Key words: sepsis, biomarkers, inflammatory reaction, infection.

Conflict of interests: none.

For citation: Andreev A.A., Laptiyova A.Yu., Mustafina S.I., Ostroushko A.P., Aralova M.V., Boev S.N., Konovalov P.A., Stul T.G. Biomarkers in the diagnosis of sepsis. *Moscow Surgical Journal*, 2024, № 3, pp. 166–175. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-3-166-175>

Contribution of the authors: Andreev A.A. – editing, approval of the final version of the article, Laptiyova A.Yu. – writing the text, analysis of the material, Mustafina S.I. – writing the text, Ostroushko A.P. – editing, analysis of the material, Aralova M.V. – writing the text, analysis of the material, Boev S.N. – editing, Konovalov P.A. – writing the text, Stul T.G. – translation into English.

Введение

Сепсис является следствием нарушений иммунного ответа организма на инфекцию [15, 26], и его распространённость среди взрослых пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии составляет 15,2 случая на 1000 госпитализированных, из которых 36–37 % находятся в состоянии септического шока [2, 3]. На долю хирургических пациентов приходится почти треть всех случаев [10, 24]. Лечение больных с сепсисом, характеризуется более высокими затратами, длительностью, риском осложнений и смерти [20]. Риск смерти от сепсиса достигает 30 %, тяжелого сепсиса – 50 % и септического шока – 80 %, что составляет около 5,3 млн смертей в год [15, 24]. Следует отметить, что данная патология приводит не только к высокому проценту смертности, но и значительным затратам системы здравоохранения [13, 24].

Следовательно, существует очевидная потребность в раннем распознавании и применении более эффективных стратегий ведения пациентов для снижения риска развития сепсиса [1, 25, 27]. В связи с этим необходимость проведения ранней объективной и полноценной диагностики сепсиса, а также назначение основанного на ней лечения, может стать основой для улучшения состояния больного и исхода септических состояний [1, 15].

Учитывая важность раннего начала лечения, существует необходимость постановки диагноза и назначения лечения в максимально короткие сроки [1]. Биомаркеры при ранней диагностике сепсиса позволяют дифференцировать инфекцию от реакции организма на воспалительный процесс [13, 25]. Их использование может сыграть решающую роль, предоставляя информацию, позволяющую обеспечить быструю диагностику, оценить эффективность проводимого лечения [1].

Цель исследования. Изучить особенности диагностики сепсиса с помощью биомаркеров, эффективность их применения в хирургической практике.

Материалы и методы

Выполнен обзор данных в PubMed, CochraneLibrary, ScienceDirect, eLIBRARY. Поиск осуществлен по ключевым словам: «сепсис», «биомаркер», «TNF», «CRP», «PCT», «PMN», «PTX3», «PSEP», «IL-1 β », «IL-6», «LCN2», «ELANE», «CD64», «SDC-1», «BNP», «suPAR», «PLA2-II», «SIRS». Также был проведен поиск статей в научных журналах. Были применены следующие критерии для исключения анализируемых материалов: описание отдельных клинических случаев; книги и документы; сравнение результатов лечения. В проведенный анализ из 116 первично выявленного источника включены 29.

Результаты

На сегодняшний день общее количество биомаркеров, применимых для дополнительной диагностики сепсиса превышает 178, но показательными являются не все. Предложено четыре класса диагностических биомаркеров: подтверждающие наличие или отсутствие заболевания, показывающие эффективность терапии; коррелирующие с клиническим результатом; применяемые для стратификации или стадирования заболеваний [1]. С целью диагностики сепсиса используют в основном только подтверждающие наличие или отсутствие заболевания [1–10].

Оптимальным в клинической практике для диагностики септических состояний и оценки эффективности антимикробной терапии был признан прокальцитонин (PCT) [11, 12, 21], который зарекомендовал себя как один из наиболее объективных маркеров бактериальной инфекции с чувствительно-

стью и специфичностью, достигающей в отдельных группах до 100 % [12, 21]. РСТ – высоко специфичный показатель и считается наиболее достоверным критерием контроля течения тяжелой инфекции и сепсиса по сравнению с другими маркерами воспаления, такими, как содержание С-реактивного белка (СРБ), количество лейкоцитов, СОЭ и температура тела [11, 12, 21].

В норме концентрация РСТ составляет менее 0,05 нг/мл, при хронических воспалительных или аутоиммунных заболеваниях этот показатель меньше или равен 0,1 нг/мл. При вирусных или локальных бактериальных инфекциях – ниже 0,5 нг/мл, при сепсисе, септическом шоке – выше 10 (табл. 1) [11–14, 21].

Таблица 1

Концентрация прокальцитонина и ее значение

Table 1

Procalcitonin concentration and its value

Значение концентрации РСТ The value of the PCT concentration	Концентрация РСТ (нг/мл) PCT Concentration (ng/ml)
Норма Standard	< 0,05–0,1
Наличие хронических воспалительных или аутоиммунных заболеваний The presence of chronic inflammatory or autoimmune diseases	< 0,1
Наличие вирусных инфекций The presence of viral infections	< 0,5
Наличие легко или умеренно протекающей локализованной бактериальной инфекции The presence of a mild or moderate localized bacterial infection	< 0,5
ССВО, множественные травмы, новорожденность Systemic inflammatory reaction, multiple injuries, newborn	0,5–2
Тяжелая бактериальная инфекция, сепсис, полиорганная недостаточность Severe bacterial infection, sepsis, multiple organ failure	> 10

Пресепсин (PSEP) – белок, впервые описанный в 2005 г. группой японских ученых Медицинского университета Иватэ [15]. Концентрация PSEP в крови быстро растет при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока [15–19, 29]. Механизм повышения уровня PSEP кардинально отличается от механизма повышения других провоспалительных маркеров, таких, как фактор некроза опухолей (TNF), интерлейкин-1β (IL-1β) и интерлейкин-6 (IL-6), РСТ, СРБ

[15, 29]. При системном воспалении увеличение показателей PSEP происходит до повышения указанных маркеров [26–29]. Уровни PSEP четко отражают тяжесть течения сепсиса и соответствуют степени тяжести пациентов, определяемым согласно другим шкалам оценки: APACHE II, SOFA, MEDS [26–29]. При контроле терапии сепсиса PSEP быстро снижается или, наоборот, повышается и, в отличие от других маркеров, отражая реальную динамику сепсиса, позволяет прогнозировать исход и рецидивы течения сепсиса [26–29]. Также, следует отметить, что повышение уровня PSEP при сепсисе связано с увеличением вероятности летального исхода, а снижение – с увеличением возможности выживания [15]. В специальном исследовании показано, что PSEP наилучшим образом отражает динамику тяжести сепсиса, в сравнении с другими маркерами [14, 15].

В качестве потенциальных биомаркеров были исследованы провоспалительные цитокины, участвующие в системной воспалительной реакции, такие как TNF, IL-1β и IL-6, а также СРБ.

TNF, IL-1β и IL-6 – цитокины, косвенно указывающие на иммунный ответ организма, на ту или иную травму или инфекцию [12]. TNF и IL-1β, активируя клетки эндотелия, привлекают циркулирующие в плазме крови полиморфноядерные лейкоциты (PMN) в место повреждения [12]. Цитокины, попадая в кровяное русло, провоцируют лихорадку и другие системные симптомы [12]. Максимальные значения TNF регистрируют в острую фазу заболевания, затем отмечается его постепенное снижение [21]. IL-6, усиливая выработку печенью реагентов острой фазы, стимулирует изменения в выработке клеток костным мозгом, в связи с этим вырабатывается больше полиморфноядерных лейкоцитов и повышается реактивность организма [12]. Таким образом, данные цитокины ответственны за развитие системной воспалительной реакции, в связи с этим могут быть применены в качестве биомаркеров сепсиса [12]. Следует отметить, что как правило, уровни TNF и IL-1β повышаются при грамотрицательном сепсисе [5]. Из трех описанных провоспалительных цитокинов IL-6 более других привлекает к себе внимание клиницистов [5]. Он более надежно определяется в плазме крови, чем два других цитокина [5].

Повышение уровня IL-6 в крови наблюдают при многих патологических состояниях: грамотрицательных бактериальных и вирусных инфекциях, тяжелых воспалительных процессах, сепсисе, травмах, системных заболеваниях соединительной ткани, васкулитах [23, 29]. У здоровых людей IL-6 в плазме практически не обнаруживается, его уровни колеблются от 1 до 10 нг/мл. Однако они существенно увеличиваются во время воспаления и могут достигать 100–1000 нг/мл при сепсисе [23, 29]. Уровень IL-6 может использоваться как маркер активности воспаления и «цитокинового шторма», при этом значительное увеличение концентрации IL-6 является предвестником развития полиорганной дисфункции и летального исхода [23, 29].

СРБ зарекомендовал себя как значимый биомаркер инфекции и воспаления [5]. Он является одним из реагентов острой

фазы – белков, синтез которых в печени повышается с участием IL-6 [5]. Так как во время острого воспаления уровень СРБ повышается быстрее, чем уровни других реагентов острой фазы, тест долгое время использовался для выявления воспалительных или инфекционных заболеваний, особенно в педиатрии [5]. Его низкая специфичность — недостаток для его использования как биомаркера септических состояний у взрослых, однако он используется для раннего выявления начала сепсиса (в течение первых 24 часов), именно в этих условиях его чувствительность считается очень высокой [5].

Пентраксин-3 (PTX3) – еще один белок, имеющий структурное сходство с СРБ [5]. Различные типы клеток могут продуцировать пентраксин-3 при воздействии первичных воспалительных сигналов [5]. Он имеет хорошую прогностическую ценность для прогнозирования смертности у пациентов с сепсисом [20].

Другими, определяемыми молекулярно-генетическим путем, биомаркерами являются липокалин-2 (LCN2) и экспрессия нейтрофилов (ELANE) [28]. Наблюдается взаимосвязь между их повышением и системной воспалительной реакцией при сепсисе [28]. Следует отметить, что LCN2 и ELANE могут быть связаны не только с сепсисом, но и перитонитом, менингитом, пневмонией, инфекцией и воспалением, высоко экспрессируются и могут служить молекулярными мишенями [28].

CD64, высокоаффинный фрагмент кристаллизующегося γ-рецептора I иммуноглобулина человека G (FcγRI), экспрессируется на макрофагах, моноцитах и эозинофилах. У здоровых людей экспрессия CD64 в нейтрофилах находится на очень низком уровне. Однако у лиц, инфицированных бактериями, экспрессия CD64 на нейтрофилах может быть повышена в течение нескольких часов в 10 и более раз, что позволяет дифференцировать нейтрофилы в состоянии покоя и активированные [21, 29]. Устойчивое повышение данного показателя свидетельствует о неэффективности антибактериальной терапии [29].

Синдекан-1 (SDC-1) – биомаркер деградации гликокаликса, увеличивается с тяжестью септического состояния и связан с плохим прогнозом у пациентов с сепсисом [23]. Имеет хорошую прогностическую ценность для прогнозирования смертности у пациентов с сепсисом – чувствительность около 80-87% [29]. Уровень (SDC-1) более 240 нг/мл могут предсказать недостаточность кровообращения или смерть [29].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) представляет собой сердечный натрийуретический пептидный гормон из 32 аминокислот [22]. Сердечные миоциты представляют собой основной источник пептидов, связанных с BNP, при этом, при сильном воспалении нарушается гомеостаз всей сердечно-сосудистой системы, и его синтез повышается [22]. Данный процесс связан с образованием значительного количества провоспалительных факторов с высокой кардиотоксичностью [22]. Важно, что развитие вентрикулярной дисфункции происходит уже на ранних стадиях септического шока [22]. Как следствие, именно сердечная недостаточность – наиболее

значительное клиническое проявление септического шока, а повреждение миокарда – одно из ранних проявлений септического шока [21–22], приводящих к гипоксии периферических тканей и летальному исходу [21]. Ранние исследования показали повышение уровней BNP при септическом шоке, особенно у пациентов с вентрикулярной контрактильной недостаточностью [22]. Действительно, при сепсисе уровень BNP отрицательно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка. BNP в плазме является надежным маркером для выявления пациентов с развившейся депрессией миокарда, вызванной сепсисом [21].

Рецептор урокиназного активатора плазминогена (suPAR) – это новый биомаркер системного воспаления, поскольку он стабильно связан с воспалением и иммунной активацией [14]. Уровни suPAR в крови коррелируют с уровнями установленных воспалительных биомаркеров, а также повышаются при воспалительных заболеваниях и предсказывают их [14]. Уровень suPAR ≥12 нг/мл предсказывают летальный исход в течение 30 дней [29].

Фосфолипаза A2 II группы (PLA2-II) представляет собой фермент, обнаруженный в ряде тканей и секреторных продуктах [26]. Концентрация фермента в плазме резко возрастает при тяжелых инфекциях и заболеваниях, сопровождающихся генерализованным воспалением [26]. На сегодняшний день она является перспективным биомаркером нарастания воспалительной реакции при сепсисе [26]. Стойко повышенные концентрации в сыворотке PLA2-II крови указывают неблагоприятный исход у пациентов с сепсисом [19].

Таким образом, в качестве дополнительной диагностики сепсиса наиболее перспективным представляется применение нескольких видов биомаркеров (табл. 2).

Заключение

Биомаркеры широко применяются в ранней диагностике сепсиса, прогнозировании исхода и как дополнительный критерий при выборе рациональной антибиотикотерапии. Постоянно повышенные уровни CRP и PCT коррелируют с септическими осложнениями. Но для надёжной интерпретации результатов их следует определять в динамике. Из группы провоспалительных цитокинов наиболее часто применяется IL-6, но он недостаточно надёжен как критерий, ограниченно используется в клинической практике. Пресепсин лучше всего подходит для ранней диагностики, но его использование ограничивается высокой стоимостью исследований и отсутствием четко установленного порога. В итоге до сих пор «идеальный» биомаркер сепсиса не определен, требуется глубокая объективная интерпретация их использования. Необходима дальнейшая оценка возможности комбинированного применения биомаркеров, их использования с другими методами диагностики.

Таблица 2

Значения биомаркеров при сепсисе и иных заболеваниях

Table 2

Biomarker values in sepsis and other diseases

Биомаркер Biomarker	Значение в диагностике септических состояний Significance in the diagnosis of septic conditions	Другие причины повышения Other reasons for the increase
Прокальцитонин Procalcitonin	При сепсисе, септическом шоке показатели превышают 10 нг/мл; повышение РСТ может служить показателем нарастающей полиорганной недостаточности [11]. In sepsis and septic shock, the indicators exceed 10 ng/ml; an increase in PCT can serve as an indicator of increasing multiple organ failure [11].	Постнатальный период, малярия, острый респираторный дистресс синдром инфекционного генеза, инфицированный панкреатит, ревматоидный артрит, рожистое воспаление [12]. Postnatal period, malaria, acute respiratory distress syndrome of infectious origin, infected pancreatitis, rheumatoid arthritis, erysipelas [12].
Пресепсин Presepsin	Повышение уровня пресепсина отражает тяжесть течения сепсиса, риск смертности, что помогает идентифицировать пациентов с наибольшей вероятностью ухудшения состояния [17], отражает динамику течения сепсиса [26]. An increase in presepsin levels reflects the severity of the course of sepsis, the risk of mortality, which helps to identify patients with the highest probability of deterioration [17], reflects the dynamics of the course of sepsis [26]	Острый респираторный дистресс синдром, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром, грибковая инфекция [17]. Acute respiratory distress syndrome, acute renal failure, DIC syndrome, fungal infection [17].
TNF	Отмечается выраженное повышение концентрации TNF в острую фазу заболевания. В первые сутки этот показатель возрастает, на третьи сутки начинает постепенно снижаться [21]. There is a marked increase in TNF concentration in the acute phase of the disease. On the first day, this indicator increases, on the third day it begins to gradually decrease [21].	Шок после полученной травмы, ожога; ДВС-синдром; аутоиммунные заболевания; аллергические процессы, в т.ч. рецидив бронхиальной астмы; острый криз отторжения трансплантата; псориаз; миеломная болезнь; коллагеноз; острый панкреатит; микоз [21]. Shock after injury, burns; DIC syndrome; autoimmune diseases; allergic processes, including recurrence of bronchial asthma; acute crisis of transplant rejection; psoriasis; myeloma; collagenosis; acute pancreatitis; mycosis [21].
IL-1 β	Концентрация IL-1 β в первые сутки значительно повышена (достигает 200 пг/мл) [21]. Затем постепенно снижается и на 7 сутки наблюдения IL-1 β в 4,4 раза меньше исходного [21]. The concentration of IL-1 β on the first day is significantly increased (reaches 200 pg/ml) [21]. Then, IL-1 β gradually decreases and on the 7th day of observation, it is 4.4 times less than the initial one [21].	Туберкулез, пневмоконииоз; аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа; отторжение почечного трансплантата; СПИД; миелолейкоз; волосатоклеточный лейкоз; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [23]. Tuberculosis, pneumoconiosis; autoimmune diseases: rheumatoid arthritis, Crohn's disease, type 1 diabetes mellitus; kidney transplant rejection; AIDS; myeloid leukemia; hairy cell leukemia; disseminated intravascular coagulation syndrome [23].

Продолжение Таблицы 1

IL-6	Усиливает выработку печенью белков острой фазы, включая СРБ, а также стимулирует выработку полиморфноядерных лейкоцитов; отмечается повышение с 1 по 3 сутки при септическом состоянии, уровни в крови могут достигать 100-1000 нг/мл [5]. Значительное увеличение концентрации IL-6 является предвестником развития полиорганной дисфункции и летального исхода. It enhances the production of acute phase proteins by the liver, including CRP, and also stimulates the production of polymorphonuclear leukocytes; there is an increase from 1 to 3 days in a septic state, blood levels can reach 100-1000 ng/ml [5]. A significant increase in the concentration of IL-6 is a harbinger of the development of multiple organ dysfunction and death.	Травмы, аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция, аллергии, бронхиальная астма [23]. Injuries, autoimmune diseases, HIV infection, allergies, bronchial asthma [23].
СРБ C reactive protein	Исследование уровней СРБ применяется для определения эффективности терапии, для выявления раннего начала сепсиса (в течение первых 24 часов), именно в этих условиях его чувствительность считается очень высокой [18]. Exploring the levels CRP is used to determine the effectiveness of therapy, to detect the early onset of sepsis (within the first 24 hours), it is in these conditions that its sensitivity is considered very high [18].	Бактериальные, грибковые, вирусные инфекции, инфаркт миокарда, травмы, хронические воспалительные процессы [19]. Bacterial, fungal, viral infections, myocardial infarction, injuries, chronic inflammatory processes [19].
Пентраксин-3 Pentaxime-3	Имеет хорошую прогностическую ценность для прогнозирования смертности у пациентов с сепсисом [20]. It has good prognostic value for predicting mortality in patients with sepsis [20].	Синдром поликистозных яичников, ревматоидный артрит, инфаркт миокарда [20]. Polycystic ovary syndrome, rheumatoid arthritis, myocardial infarction [20].
LCN2	Ранняя диагностика сепсиса и мониторинг прогрессирования заболевания с поражением почек и миокарда [28]. Отмечается взаимосвязь между его повышением и системной воспалительной реакцией при сепсисе [28]. Early diagnosis of sepsis and monitoring of disease progression with kidney and myocardial damage [28]. There is a relationship between its increase and the systemic inflammatory response in sepsis [28].	Поражение почек и миокарда инфекционной этиологии [28]. Kidney and myocardial damage of infectious etiology [28].
ELANE	Показатель воспалительного повреждения тканей [28]. Отмечается взаимосвязь между его повышением и системной воспалительной реакцией при сепсисе [28]. An indicator of inflammatory tissue damage [28]. There is a relationship between its increase and the systemic inflammatory response in sepsis [28].	Метастазирование светлоклеточного почечноклеточного рака [30], злокачественные новообразования поджелудочной и молочной желез, эндометрия, пищевода и желудка [28]. Metastasis of clear cell renal cell carcinoma [30], malignant neoplasms of the pancreas and mammary glands, endometrium, esophagus and stomach [28].
CD64	Устойчиво повышенные уровни свидетельствуют о неэффективности антибактериальной терапии, прогрессировании септического состояния, чувствительность около 87-89% [29]. Persistently elevated levels indicate the ineffectiveness of antibacterial therapy, the progression of the septic condition, and sensitivity of about 87-89% [29].	Может служить одним из новых методов диагностики активной микобактериальной инфекции туберкулеза [25]. It can serve as one of the new diagnostic methods for active mycobacterial tuberculosis infection [25].

Продолжение Таблицы 1

Синдекан-1 SDC-1	Имеет хорошую прогностическую ценность для прогнозирования смертности у пациентов с сепсисом, чувствительность около 80-87% [29]. Уровни > 240 нг / мл могут предсказать недостаточность кровообращения или смерть [29]. It has good prognostic value for predicting mortality in patients with sepsis, sensitivity is about 80-87% [29]. Levels > 240 ng/ml can predict circulatory failure or death [29].	Травмы органов брюшной полости [29], ДВС-синдром [24]. Abdominal injuries [29], DIC syndrome [24].
Мозговой натрийуретический пептид (BNP) Brain Natriuretic Peptide (BNP)	Уровни > 113 пг / мл могут предсказать летальный исход в течение 28 дней, чувствительность около 86% [29]. Levels > 113 pg/ml can predict death within 28 days, sensitivity is about 86% [29].	Инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и легочная гипертензия, ТЭЛА [20, 21]. Myocardial infarction, cardiac hypertrophy and pulmonary hypertension, PE [20, 21].
Рецептор урокиназного активатора плазминогена (suPAR) Plasminogen Urokinase Activator receptor (suPAR)	Уровни ≥ 12 нг/мл предсказывают летальный исход в течение 30 дней [29]. Levels ≥ 12 ng/ml predict a fatal outcome within 30 days [29].	Заболевания почек, опухоли, системная красная волчанка [26, 27] Kidney diseases, tumors, systemic lupus erythematosus [26, 27]
Фосфолипаза A2 II группы (PLA2-II) Group II phospholipase A2 (PLA2-II)	Стойко повышенные концентрации в сыворотке крови указывают на неблагоприятный исход у пациентов с сепсисом [29]. Активность снижена на ранних этапах сепсиса, но значительно повышается на поздних [28]. Persistently elevated serum concentrations indicate an unfavorable outcome in patients with sepsis [29]. Activity is reduced in the early stages of sepsis, but increases significantly in the later stages [28].	Острый панкреатит, перитонит, множественные травмы, артропатии [27]. Acute pancreatitis, peritonitis, multiple injuries, arthropathies [27].

Список литературы:

1. Sandquist M., Wong H.R. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014, Oct; № 10(10), pp. 1349–1356. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.949675>
2. Снопков В.В. и др. Сепсис в современном стационаре: роль биомаркеров в диагностике сепсиса [Электронный ресурс]. Инновации в медицине и фармации – 2020: материалы дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, 12 октяб., 2020. С. 445–448.
3. Na S.J., Oh D.K., Park S., Lee Y.J., Hong S.B., Park M.H., Ko R.E., Lim C.M., Jeon K. Clinical Characteristics and Outcomes of Neutropenic Sepsis: A Multicenter Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther.*, 2021, № 69(3), pp. 89–95.
4. Faix J.D. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 2013, № 50(1), pp. 23–36. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
5. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., Kojika M., Okamura Y., Endo S. J. Usefulness of presepsin (sCD14- ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria

of systemic inflammatory response syndrome. *Infect. Chemother.*, 2021, № 17(6), pp. 764–769.

6. Cho S.Y., Choi J.H. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother.*, 2020, № 46(1), pp. 1–12. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.1.1>

7. Муздубаева Б.Т. Роль биомаркеров воспаления при диагностике и лечении сепсиса. Клинический протокол диагностики и лечения «Сепсис» № 10, «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития РК, 2019.

8. Dellinger R.P., Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Beale R., Jaeschke R., Machado F.R., Masur H., Osborn T., Parker M.M., Schorr C., Townsend S.R., Levy M.M. The Surviving Sepsis Campaign (SSC). *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock*, 2022, 374 p.

9. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.*, 2023, № 41(2), pp. 580–637.

10. Медведев К.В. и др. Диагностика, лечение и профилактика осложнений при сепсисе. *Материалы Школы молодого клинициста.* Санкт-Петербург, 2023.

11. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, Platanaki C, Tsiotsios K, Stavridis EL, Kasartian DI, Pierrakos C, Karamouzos V. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2021, Jan; № 25(1), pp. 466–479.

12. Müller B, White J.C., Nylén E.S., Snider R.H., Becker K.L., Habener J.F. Affiliations expand. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2021, № 86(1), pp.396–404. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7089>.

13. Joyce C.D., Fiscus R.R., Wang X., Dries D.J., Morris R.C., Prinz R.A. Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis. *Surgery*, 2019, № 108(6), pp. 1097–101.

14. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta.*, 2011, Nov 20; № 412(23–24), pp. 2157–2161.

15. Elissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzos V., Karanikolas E., Pierrakos C., Koniari I., Karanikolas M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*, 2021, № 13(5), pp. e15019.

16. Вельков В.В. Биомаркеры неонатального сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. *Медицинский алфавит*, 2016, № 2. С. 9–20

17. Кулигин А.В., Лушников А.В., Астафьева Е.В., Букин И.А., Гурьянов А.М., Жемчугова Н.Н., Кабанова И.А., Морозов И.А., Павлов Д.А., Панченко Е.И., Подрезова Г.В., Решетников А.А., Самсонова А.И., Хримин А.С., Зеулина Е.Е. Роль молекулярных биомаркеров в ранней диагностике сепсиса у пациентов уронефрологического профиля. *Современные проблемы науки и образования*, 2022. № 2. С. 135.

18. Wang G., Jiang C., Fang J., Li Z., Cai H. Pentraxin-3 as a predictive marker of mortality in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care.*, 2022, Jun 8; № 26(1), pp. 167.

19. Валеева В.А., Ефремов А.В., Беркасова И.В., Стрельцова Е.И. Особенности интерлейкинового ответа у больных с абдоминальным сепсисом. «Клиническая медицина». *Бюллетень СО РАМН*, 2021. № 1.

20. Точило С.А., Марочков А.В., Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Горбачёв В.В., Егоров С.К., Казубович И.В., Александрова Т.А. *Диагностика абдоминального сепсиса: методические рекомендации*. Витебск: ВГМУ, 2022. 45 с.

21. Ikeda M., Matsumoto H., Ogura H., Hirose T., Shimizu K., Yamamoto K., Maruyama I., Shimazu T. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *J Crit Care*, 2018, Feb; № 43, pp. 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.049>

22. Zampieri F.G., Bagshaw S.M., Semler M.W. Fluid Therapy for Critically Ill Adults with Sepsis: A Review. *JAMA*, 2023, Jun 13; № 329(22), pp. 1967–1980. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.7560>

23. Cohen N.S., Bock J.M., May A.K. Sepsis and postoperative surgical site infections. *Surgery*, 2023, Aug; № 174(2), pp. 403–405. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.01.006>. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36775759.

24. Piva S., Bertoni M., Gitti N., Rasulo F.A., Latronico N. Neurological complications of sepsis. *Curr Opin Crit Care*, 2023, Apr 1, № 29(2), pp. 75–84. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001022>

25. Napoli F., Aleman R., Zadneulitca N., Navia J., Brozzi N.A. Sepsis in cardiothoracic surgery. *Surgery*, 2024, Feb; № 175(2), pp. 556–558. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.10.015>

26. Wang T., Han J.G., Dong W., Yu Y.H. LCN2 and ELANE overexpression induces sepsis. *Medicine (Baltimore)*, 2024, Feb 16, № 103(7), pp. e37255. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037255>

27. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M., Marshall J.C., Vincent J.L. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*, 2020, Jun 5; № 24(1), pp. 287. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>

28. Wei Z., Wu B., Wang L., Zhang J. A large-scale transcriptome analysis identified ELANE and PRTN3 as novel methylation prognostic signatures for clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Physiol.*, 2020, Mar; № 235(3), pp. 2582–2589.

29. Gao Y., Lin L., Zhao J., Peng X., Li L. Neutrophil CD64 index as a superior indicator for diagnosing, monitoring bacterial infection, and evaluating antibiotic therapy: a case control study. *BMC Infect Dis.*, 2022, Nov 28, № 22(1), pp. 892.

References:

1. Sandquist M., Wong H.R. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014, Oct; № 10(10), pp. 1349–1356. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.949675>

2. Snopkov V.V. et al. Sepsis in a modern hospital: the role of biomarkers in the diagnosis of sepsis [Electronic resource]. *Innovations in medicine and Pharmacy 2020: distance materials. Scientific and practical conference of students and Young Scientists*. Minsk, October 12, 2020, pp. 445–448.

3. Na S.J., Oh D.K., Park S., Lee Y.J., Hong S.B., Park M.H., Ko R.E., Lim C.M., Jeon K. Clinical Characteristics and Outcomes of Neutropenic Sepsis: A Multicenter Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther.*, 2021, № 69(3), pp. 89–95.

4. Faix J.D. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 2013, № 50(1), pp. 23–36. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>

5. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., Kojika M., Okamura Y., Endo S. J. Usefulness of presepsin (sCD14- ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *Infect. Chemother*, 2021, № 17(6), pp. 764–769.

6. Cho S.Y., Choi J.H. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother*, 2020, № 46(1), pp. 1–12. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.1.1>

7. Muzdubaeva B.T. The role of biomarkers of inflammation in the diagnosis and treatment of sepsis. *Clinical Protocol for the diagnosis and treatment of Sepsis № 10, Republican Center for Health Development of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan*, 2019.

8. Dellinger R.P., Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Beale R., Jaeschke R., Machado F.R., Masur H., Osborn T., Parker M.M., Schorr C., Townsend S.R., Levy M.M. The Surviving Sepsis Campaign (SSC). *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock*, 2022, 374 p.

9. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: interna-

tional guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.*, 2023, № 41(2), pp. 580–637.

10. Медведев К.В. и др. Диагностика, лечение и профилактика осложнений при сепсисе. *Материалы Школы молодого клинициста*. Санкт-Петербург, 2023.

11. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, Platanaki C, Tsiotsios K, Stavridis EL, Kasartzian DI, Pierrakos C, Karamouzou V. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2021, Jan; № 25(1), pp. 466–479.

12. Müller B., White J.C., Nylén E.S., Snider R.H., Becker K.L., Habener J.F. Affiliations expand. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2021, № 86(1), pp.396–404. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7089>.

13. Joyce C.D., Fiscus R.R., Wang X., Dries D.J., Morris R.C., Prinz R.A. Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis. *Surgery*, 2019, № 108(6), pp. 1097–101.

14. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta.*, 2011, Nov 20; № 412(23–24), pp. 2157–2161.

15. Elissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzou V., Karanikolas E., Pierrakos C., Koniari I., Karanikolas M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*, 2021, № 13(5), pp. e15019.

16. Velkov V.V. Biomarkers of neonatal sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. *Medical Alphabet*, 2016, № 2, pp. 9–20.

17. Kuligin A.V., Lushnikov A.V., Astafyeva E.V., Bukin I.A., Guryanov A.M., Zhemchugova N.N., Kabanova I.A., Morozov I.A., Pavlov D.A., Panchenko E.I., Podrezova G.V., Reshetnikov A.A., Samsonova A.I., Khramin A.S., Zeulina E.E. The role of molecular biomarkers in the early diagnosis of sepsis in patients with uronephrological profile. *Modern problems of science and education*, 2022, № 2. С. 135.

18. Wang G., Jiang C., Fang J., Li Z., Cai H. Pentraxin-3 as a predictive marker of mortality in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care.*, 2022, Jun 8; № 26(1), pp. 167.

19. Wang G., Jiang C., Fang J., Li Z., Cai H. Pentraxin-3 as a predictive marker of mortality in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care.*, 2022, Jun 8; № 26(1), pp. 167.

20. Tochilo S.A., Marochkov A.V., Semenov V.M., Dmitrachenko T.I., Gorbachev V.V., Egorov S.K., Kozubovich I.V., Alexandrova T.A. *Diagnosis of abdominal sepsis: methodological recommendations*. Vitebsk: VSMU, 2022, 45 p.

21. Ikeda M., Matsumoto H., Ogura H., Hirose T., Shimizu K., Yamamoto K., Maruyama I., Shimazu T. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *J Crit Care*, 2018, Feb; № 43, pp. 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.049>

22. Zampieri F.G., Bagshaw S.M., Semler M.W. Fluid Therapy for Critically Ill Adults with Sepsis: A Review. *JAMA*, 2023, Jun 13; № 329(22), pp. 1967–1980. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.7560>

23. Cohen N.S., Bock J.M., May A.K. Sepsis and postoperative surgical site infections. *Surgery*, 2023, Aug; № 174(2), pp. 403–405. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.01.006>. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36775759.

24. Piva S., Bertoni M., Gitti N., Rasulo F.A., Latronico N. Neurological complications of sepsis. *Curr Opin Crit Care*, 2023, Apr 1, № 29(2), pp. 75–84. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001022>

25. Napoli F., Aleman R., Zadneulitca N., Navia J., Brozzi N.A. Sepsis in cardiothoracic surgery. *Surgery*, 2024, Feb; № 175(2), pp. 556–558. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.10.015>

26. Wang T., Han J.G., Dong W., Yu Y.H. LCN2 and ELANE overexpression induces sepsis. *Medicine (Baltimore)*, 2024, Feb 16, № 103(7), pp. e37255. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037255>

27. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M., Marshall J.C., Vincent J.L. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*, 2020, Jun 5; № 24(1), pp. 287. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>

28. Wei Z., Wu B., Wang L., Zhang J. A large-scale transcriptome analysis identified ELANE and PRTN3 as novel methylation prognostic signatures for clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Physiol.*, 2020, Mar; № 235(3), pp. 2582–2589.

29. Gao Y., Lin L., Zhao J., Peng X., Li L. Neutrophil CD64 index as a superior indicator for diagnosing, monitoring bacterial infection, and evaluating antibiotic therapy: a case control study. *BMC Infect Dis.*, 2022, Nov 28, № 22(1), pp. 892.

Сведения об авторах

Андреев Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: sugeru@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Лаптиёва Анастасия Юрьевна – ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: lapatieva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3307-1425

Мустафина София Игоревна – студент, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: sofiko22112003@bk.ru. ORCID: 0009-0001-8835-2945

Остроушко Антон Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и амбулаторной, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: anton@vrngmu.ru, ORCID: 0000-0003-3656-5954

Аралова Мария Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: mashaaralova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4257-5120

Боев Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и амбулаторной, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: snboev@vrngmu.com, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Коновалов Павел Андреевич – аспирант кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: sugeru@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6178-1205

Стул Татьяна Григорьевна – к.п.н., доцент, доцент кафедры иностранных языков и профессионального перевода Медицинского института ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минздрава России, 392000, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93, email: stultg@mail.ru, ORCID: 0009-0002-1810-3676

Information about the authors:

Andreev Alexander Alekseevich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: sugeru@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Laptiyova Anastasia Yurievna – Assistant of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: laptieva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3307-1425

Mustafina Sofia Igorevna – student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: sofiko22112003@bk.ru, ORCID: 0009-0001-8835-2945

Ostroushko Anton Petrovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Outpatient Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: anton@vrngmu.ru, ORCID: 0000-0003-3656-5954

Aralova Maria Valeryevna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: mashaaralova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4257-5120

Boev Sergey Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Outpatient Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: snboev@vrngmu.com, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Kononov Pavel Andreevich – Postgraduate student of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: sugeru@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6178-1205

Stul Tatyana Grigoryevna – Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Foreign Languages and Professional Translation of the Medical Institute of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin of the Ministry of Health of the Russian Federation, 392000, Sovetskaya str., 93, Tambov, Russia, email: stultg@mail.ru, ORCID: 0009-0002-1810-3676