

На правах рукописи



Ершова Карина Анатольевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Кулигин Александр Валерьевич

Официальные оппоненты:

Щеголев Алексей Валерианович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры (клиники) военной анестезиологии и реаниматологии им. Б.С. Уварова (г. Санкт-Петербург).

Симутис Ионас Стасио – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии (г. Санкт-Петербург).

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа).

Защита диссертации состоится «16» ноября 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Заболевания почек воспалительного характера часто осложняются гнойными процессами и сепсисом, летальность при котором достигает 10-20% при развитии септического шока, тяжёлой коморбидности и поздней санации урогенного очага (Нечипоренко А.Н. и др., 2023). На фоне широкого внедрения малоинвазивных уронефрологических вмешательств сохраняется риск поступления инфекционных агентов и токсинов в системный кровоток и развития септических осложнений (Стяжкина С.Н. и др., 2020). При этом надёжные ранние прогностические критерии генерализации воспалительного процесса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом, не определены. Общепринятые клинко-лабораторные показатели и интегральные шкалы в большей степени отражают уже сформировавшийся сепсис и органную дисфункцию и ограниченно информативны на самых ранних этапах, что обосновывает необходимость поиска ранних маркеров генерализации воспалительного процесса (Rhee C., Klompas M., 2020).

Степень разработанности темы

В литературе подробно описаны эпидемиологические и клинко-патогенетические особенности септических осложнений инфекций мочевыводящих путей и современные подходы к диагностике и интенсивной терапии с использованием интегральных шкал и общепринятых лабораторных маркеров (Singer M. et al., 2016; Seymour C.W. et al., 2016; Rhee C., Klompas M., 2020; Перепанова Т.С. и др., 2020; Киров М.Ю. и др., 2023). Широко изучена диагностическая роль лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации, С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина при различных вариантах инфекций мочевых путей, включая пиелонефрит и урогенный сепсис (Chernova Y.G. et al., 2018; Tambo M. et al., 2020; Nursanto T.F. et al., 2020).

Активно исследуются цитокины и компоненты врождённого иммунитета: показана связь сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) с тяжестью сепсиса, выраженностью органной дисфункции и исходами (Mazaheri M., 2021; Hang Z., 2025; Zarbock A. et al., 2023), однако большинство работ посвящено белковому ИЛ-6; сведения о клиническом значении экспрессии гена ИЛ-6 у взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями почек и урогенным сепсисом единичны и фрагментарны (Al-lateef B. A., Al-shukri M. S. M., Judi M. R., 2023).

Отдельные исследования подтверждают перспективность молекулярно-генетических подходов для ранней диагностики и стратификации риска при сепсисе (Angelova S. et al., 2019; Mihaľová M. et al., 2023; Shen J. et al., 2024), однако стандартизированные пороговые значения, алгоритмы интерпретации и валидированные прогностические модели для урологических больных отсутствуют. На этом фоне вопрос использования экспрессии гена ИЛ-6 как

раннего предиктора генерализации воспаления у пациентов с воспалительными заболеваниями почек остаётся недостаточно разработанным.

Цель исследования

Улучшение результатов интенсивной терапии сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек путём выявления маркеров генерализации воспалительного процесса на ранних стадиях заболевания на основе оценки экспрессии гена интерлейкина-6.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости сепсиса и септического шока у пациентов с воспалительными заболеваниями почек.
2. Установить влияние поздней диагностики развития осложнений на результаты лечения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.
3. Изучить динамику уровня экспрессии гена ИЛ-6 в крови у пациентов с воспалительными заболеваниями почек на этапах формирования осложнений воспалительного процесса, установив взаимосвязь с общепринятыми маркерами воспаления и критериями синдрома множественной органной дисфункции, в сравнении с контрольной группой практически здоровых лиц.
4. Оценить диагностическую и прогностическую значимость экспрессии гена ИЛ-6 для раннего выявления сепсиса и синдрома множественной органной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями почек.
5. Разработать интегральный прогностический индекс риска развития и тяжёлого течения сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек на основе экспрессии гена ИЛ-6 и оценить его прогностическую значимость.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике изучена экспрессия гена ИЛ-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом. Установлено опережающее повышение экспрессии гена ИЛ-6 (по сравнению с общепринятыми маркерами воспаления) уже на этапе поступления.

Впервые для взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом, показана взаимосвязь уровня и динамики экспрессии гена ИЛ-6 с возрастом, коморбидной отягощённостью, степенью множественной органной дисфункции и исходами заболевания.

Разработан и запатентован (приоритетная справка на изобретение №2859636) прогностический индекс, включающий экспрессию гена ИЛ-6, позволяющий стратифицировать пациентов по риску развития сепсиса. Впервые в прогностическую модель наряду с антропометрическими и

клинико-лабораторными параметрами включён молекулярно-генетический показатель – экспрессия гена ИЛ-6.

Теоретическая и практическая значимость

Продemonстрировано, что экспрессия гена ИЛ-6 может рассматриваться как ранний молекулярно-генетический маркер генерализации воспаления при воспалительных заболеваниях почек, осложнённых сепсисом. Определены временные соотношения между экспрессией гена ИЛ-6, общепринятыми лабораторными маркерами воспаления (общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок, прокальцитонин) и выраженностью органной дисфункции, что дополняет существующие данные о патогенезе сепсиса и механизмах формирования сепсис-ассоциированной полиорганной недостаточности. Установлено, что возраст, коморбидный фон и исходная тяжесть состояния влияют на уровень и динамику этого показателя, а также на его связь с развитием полиорганной дисфункции.

Для клинической практики предложен дополнительный инструмент ранней стратификации риска развития и тяжёлого течения сепсиса – определение экспрессии гена ИЛ-6 при поступлении и в ранние сроки интенсивной терапии в сочетании с оценкой по шкале SOFA и классическими маркерами воспаления, что позволяет раньше выявлять пациентов высокого риска (в среднем на 24 часа по результатам проведённого исследования) и обосновывать выбор объёма интенсивной терапии, включая показания к раннему применению эфферентных методов детоксикации.

Разработанный и первично апробированный интегральный прогностический индекс, включающий экспрессию гена ИЛ-6, прокальцитонин, общепринятые лабораторные маркеры воспаления и шкалу SOFA, повышает объективность оценки прогноза и способствует персонализации тактики ведения пациентов. Для его практической реализации создана и зарегистрирована программа для прогнозирования тяжести течения урогенного сепсиса «Urosepsis Predict Pro» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025690457; заявл. 29.10.2025; опубл. 07.11.2025. – Бюл. № 11), получена приоритетная справка на изобретение «Способ прогнозирования течения уросепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек» (заявл. 21.07.2025; опубл. 07.04.2026. – Рег. №2859636), что облегчает внедрение предложенного прогностического подхода в клиническую практику.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования и разработанные практические рекомендации внедрены в работу клиник Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского, а также урологических и анестезиолого-реанимационных отделений лечебных учреждений г. Саратова.

Полученные данные используются в образовательном процессе при чтении лекций и проведении семинаров на кафедре скорой неотложной,

анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине и на кафедре урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Септические осложнения воспалительных заболеваний почек ассоциированы с достоверно более выраженной полиорганной дисфункцией, увеличением длительности лечения в отделении анестезиологии-реанимации и более высокой летальностью, особенно при поздней диагностике осложнений.
2. Экспрессия гена интерлейкина-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями почек повышается на доклиническом этапе генерализации воспаления и ассоциирована с тяжестью органной дисфункции и исходами сепсиса ($r = 0,394$, $p = 0,031$; AUC ROC = 0,767, $p = 0,028$).
3. Разработанный интегральный прогностический индекс, включающий экспрессию гена ИЛ-6, обеспечивает более высокую точность ранней стратификации риска развития сепсиса и тяжести его течения (AUC ROC = 0,81 против 0,511-0,767 для отдельных маркеров, $p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов

Надёжность результатов клинического исследования обеспечена достаточным объёмом материала (100 пациентов в ретроспективной части, 60 пациентов и 30 здоровых добровольцев в проспективной части), сопоставимостью групп сравнения по возрасту, полу и основным коморбидным факторам, использованием стандартизированных клиничко-лабораторных и молекулярно-генетических методик, а также корректной обработкой первичных данных. Статистический анализ выполнен с применением современных параметрических и непараметрических методов (включая критерии Крускала–Уоллиса, Фридмана, Уилкоксона, χ^2 Пирсона/точный критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ) с использованием лицензионного программного обеспечения. Полученные результаты сопоставлены с литературными данными и интерпретированы с учётом современных представлений о патогенезе сепсиса и синдрома множественной органной дисфункции; разработанный прогностический индекс первично апробирован на дополнительной выборке пациентов.

Основные положения диссертации доложены на межрегиональных, всероссийских и международных научно-практических форумах, конгрессах и конференциях, апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

По теме диссертации опубликованы 5 научных работ, включая 2 статьи в изданиях, входящих в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 публикации индексируются в реферативной базе

Scopus. Получены свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025690457 (заявл. 29.10.2025; опубл. 07.11.2025. – Бюл. №11) и приоритетная справка патента на изобретение (заявл. 21.07.2025; опубл. 07.04.2026. – Рег. №2859636).

Личный вклад автора

Диссертационная работа является самостоятельным исследованием автора. С учётом объёма ретроспективного и проспективного материала и самостоятельного выполнения автором статистического анализа и разработки прогностического индекса, личный вклад автора в выполнение работы составляет более 90%. Автором разработаны протокол исследования и база данных, проведён набор клинического материала, ретроспективный анализ 100 пациентов и проспективное наблюдение 60 пациентов и 30 здоровых добровольцев.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материалы, методы, результаты исследования их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографический указатель, включающий 136 источников: 79 отечественных и 57 иностранных авторов. Работа содержит 20 таблиц и 17 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

Работа включала ретроспективную и проспективную части.

Ретроспективное когортное исследование выполнено на базе клиники урологии и нефрологии университетской клинической больницы №1 им. С. Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России и заключалось в анализе медицинской документации 100 пациентов с воспалительными заболеваниями почек, у которых в период 2018-2024 гг. развился сепсис.

Проспективное контролируемое исследование проводили в период 2024-2026 гг. на клинических базах кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине: УКБ № 1 им. С. Р. Миротворцева, ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина» и ГУЗ «Энгельсская городская клиническая больница № 2 им. А. Г. Кассиля».

При планировании проспективного этапа исследования мощность выборки оценивали, исходя из ожидаемой частоты тяжёлого течения сепсиса (септический шок и/или летальный исход) 20% и предполагаемой площади под ROC-кривой (AUC) для экспрессии гена ИЛ-6 не менее 0,80 при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и мощности $(1-\beta) = 0,80$. Расчёт показал, что для

достижения заданных параметров прогностической модели требуется не менее 250 пациентов, из них – 50 с тяжёлым течением.

Фактический объём проспективной выборки не достигает теоретически оптимального для построения окончательной прогностической модели, поэтому полученная модель рассматривается как предварительная.

В проспективную часть включено 60 пациентов с воспалительными заболеваниями почек и 30 практически здоровых добровольцев (контрольная группа).

Критерии включения в проспективное исследование: возраст 18-80 лет; наличие воспалительного заболевания почек (острый гнойный, калькулёзный пиелонефрит, абсцессы и карбункулы почек, паранефрит, инфицированный гидронефроз). Критерии исключения: полная обструкция мочевыводящих путей, беременность и лактация, наличие первичной сердечной недостаточности, системной кортикостероидной терапии, активных аутоиммунных и ревматологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, любой иммуносупрессивной терапии, системной антибактериальной терапии более 24 часов до получения первой пробы крови. Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты проспективного этапа были разделены на три группы:

- 1-я группа – 30 больных с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом урогенного происхождения;
- 2-я группа – 30 пациентов с воспалительными заболеваниями почек без признаков сепсиса, перенёвших хирургическое лечение и имевших неосложнённое послеоперационное течение;
- группа контроля – 30 практически здоровых добровольцев без признаков острой и хронической соматической патологии, по которым определяли базовый уровень экспрессии гена ИЛ-6 и референсные значения основных лабораторных показателей.

Таблица 1 – Демографическая характеристика исследуемых пациентов

Характеристика	Группа пациентов		
	Контроль	Первая группа	Вторая группа
Количество пациентов, n	30	30	30
Возраст, Me (QL; QU)	42,5 (36,0; 51,0)	48,5 (39,0; 62,0)	51,0 (43,0; 60,0)
Мужчины, n (%)	15 (50 %)	13 (43 %)	16 (53 %)
Женщины, n (%)	15 (50 %)	17 (57 %)	14 (47 %)

Методы исследования

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальное исследование и мониторинг витальных функций (ЧСС, АД, ЧД, температура тела, SpO₂).

У всех больных проводили оценку тяжести состояния и выраженности органной дисфункции по шкале SOFA при поступлении и в динамике на

основных этапах наблюдения. Для верификации диагноза сепсиса использовали критерии Sepsis-3.

Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови, исследование концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и расчёт лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Исследование экспрессии гена ИЛ-6 проводили методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени (CFX96, Bio-Rad) с нормализацией по гену β -актина и расчётом относительной экспрессии по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

У пациентов проспективных групп получение проб венозной крови и комплекс клинично-лабораторных исследований выполняли по единому протоколу в четыре временные точки:

I этап – до начала интенсивной терапии у пациентов 1-й группы (момент госпитализации), за 20 минут до начала операции у пациентов 2-й группы.

II этап - первые сутки интенсивной терапии у пациентов 1-й группы (24 ± 6 ч от начала), первые сутки после операции у пациентов 2-й группы.

III этап - третьи сутки интенсивной терапии у пациентов 1-й группы (72 ± 6 ч от начала); третьи сутки после операции у пациентов 2-й группы.

IV этап - седьмые сутки интенсивной терапии у пациентов 1-й группы (168 ± 12 ч от начала); седьмые сутки после операции у пациентов 2-й группы.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 27.0.1 (IBM, США). Предварительно проводилась проверка распределения количественных переменных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Параметры с распределением, близким к нормальному, описывали в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при наличии асимметрии и выбросов – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [QL; QU]$). Для межгрупповых сравнений (три группы) использовали критерий Крускала-Уоллиса; при обнаружении значимых различий применяли post-hoc анализ с поправкой Бонферрони. Для анализа динамики на четырёх этапах (I-IV) – критерий Фридмана, парные сравнения между этапами – критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони. Категориальные признаки сравнивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили путём расчёта рангового коэффициента Спирмена (R). Прогностическую значимость отдельных маркеров и интегрального индекса оценивали методом ROC-кривых с расчётом AUC и 95% доверительных интервалов, оптимальное пороговое значение – по критерию Юдена с представлением чувствительности и специфичности; критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ частоты и особенностей течения септических осложнений воспалительных заболеваний почек (ретроспективное исследование)

Ретроспективный анализ 100 пациентов с сепсисом, развившимся на фоне воспалительных заболеваний почек, продемонстрировал, что частота сепсиса среди больных с воспалительными заболеваниями почек составляла 18,6 % в годовом разрезе за период 2018-2024 гг., при этом на долю септического шока приходилось 41 % случаев сепсиса.

Общая выживаемость составила 89 %; летальность – 11 %, во всех случаях обусловленная прогрессированием полиорганной недостаточности.

Своевременность начала антибактериальной терапии существенно влияла на исход. При старте этиотропной терапии в первые 24 часа от поступления средняя длительность органной дисфункции составляла $4,1 \pm 1,2$ суток, длительность пребывания в ОАР – $7,1 \pm 2,5$ суток, летальность – 4,84 %. Задержка начала терапии более чем на 24-36 часов сопровождалась увеличением длительности органной дисфункции до $7,0 \pm 2,0$ суток, удлинением пребывания в ОАР до $11,2 \pm 3,9$ суток и ростом летальности до 21,1 % (относительный риск (RR) летального исхода 3,77; 95 % ДИ 1,06-13,44, $p=0,041$).

Клиническая характеристика исследуемых групп проспективной части исследования

В проспективную часть исследования включено 60 пациентов с воспалительными заболеваниями почек и 30 практически здоровых добровольцев (контроль). В соответствии с дизайном исследования пациенты были разделены на две клинические группы: 30 пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом, и 30 пациентов с воспалительными заболеваниями почек без признаков сепсиса; 30 добровольцев составили группу контроля.

Возраст пациентов первой и второй групп варьировал от 20 до 77 лет; преобладали женщины (53,3%). Коморбидная патология (прежде всего артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, сахарный диабет) выявлена у 38,3 % пациентов.

В группе сепсиса в дебюте заболевания отмечались выраженные гемодинамические нарушения (среднее АД 65,0 (57,17; 74,25) мм рт. ст., ЧСС 114,5 (108,0; 122,75) уд/мин), фебрильная лихорадка (38,75 (38,2; 39,5) °C), высокая исходная тяжесть состояния (шкала SOFA 7,0 (6,0; 9,0) балла), у 50 % – септический шок). В контрольной группе гемодинамические показатели и лабораторные маркеры воспаления находились в пределах референсных значений, в группе с неосложнённым течением демонстрировали кратковременный умеренный подъём в раннем послеоперационном периоде.

Летальность в проспективной когорте была низкой и составила 3,3 % (1 пациент в группе сепсиса), что отражает эффект своевременной диагностики и интенсивной терапии.

Динамика маркеров воспаления, экспрессии гена ИЛ-6 и органной дисфункции

У пациентов с сепсисом на момент включения фиксировались выраженные признаки генерализации воспаления: лейкоцитоз $15,7 (10,41; 20,99) \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации (5,0 (2,29; 11,39) абс. ед.), С-реактивного белка (119,55 (76,5; 184,4) мг/л), прокальцитонина (5,0 (2,0; 10,29) нг/мл), по шкале SOFA 7,0 (6,0; 9,0) баллов.

Наиболее характерной оказалась фазная динамика экспрессии гена ИЛ-6. В 1-й группе медиана мРНК ИЛ-6 на I этапе (момент госпитализации) составляла 2,06 (1,58; 2,89) отн. ед., многократно превышая значения у здоровых добровольцев (0,049 (0,03; 0,09) отн. ед.) и пациентов с неосложнённым течением (0,43 (0,25; 0,55) отн. ед.). Максимальное повышение экспрессии гена ИЛ-6 регистрировалось уже при поступлении, тогда как пики общепринятых маркеров (лейкоцитов, ЛИИ, СРБ, прокальцитонина) приходились на 1-е сутки интенсивной терапии.

На фоне лечения экспрессия гена ИЛ-6 у пациентов с сепсисом снижалась почти экспоненциально: до 0,87 (0,22; 1,32) отн. ед. к 1-м суткам, 0,26 (0,05; 0,75) отн. ед. к 3-м суткам и 0,06 (0,03; 0,09) отн. ед. к 7-м суткам, что сопоставимо с контрольными значениями (рисунок 2).

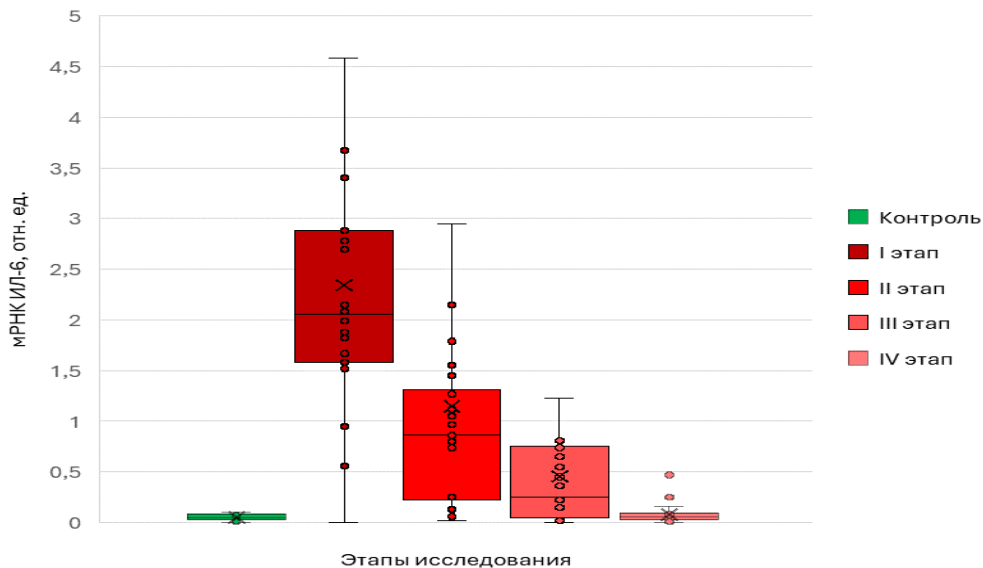


Рисунок 2 – Динамика экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов в группе с сепсисом (1-я группа)

В группе с неосложнённым течением послеоперационного периода изменения были менее выражены и носили транзитный характер: отмечались умеренный лейкоцитоз и кратковременное повышение С-реактивного белка и прокальцитонина с пиком на 1-е сутки послеоперационного периода и быстрой нормализацией к 3-м–7-м суткам. Экспрессия гена ИЛ-6 в этой группе повышалась в 8,8 раз относительно

контроля, но оставалась в 4,8 раза ниже, чем при сепсисе, и также нормализовалась к 7-м суткам (рисунок 3).

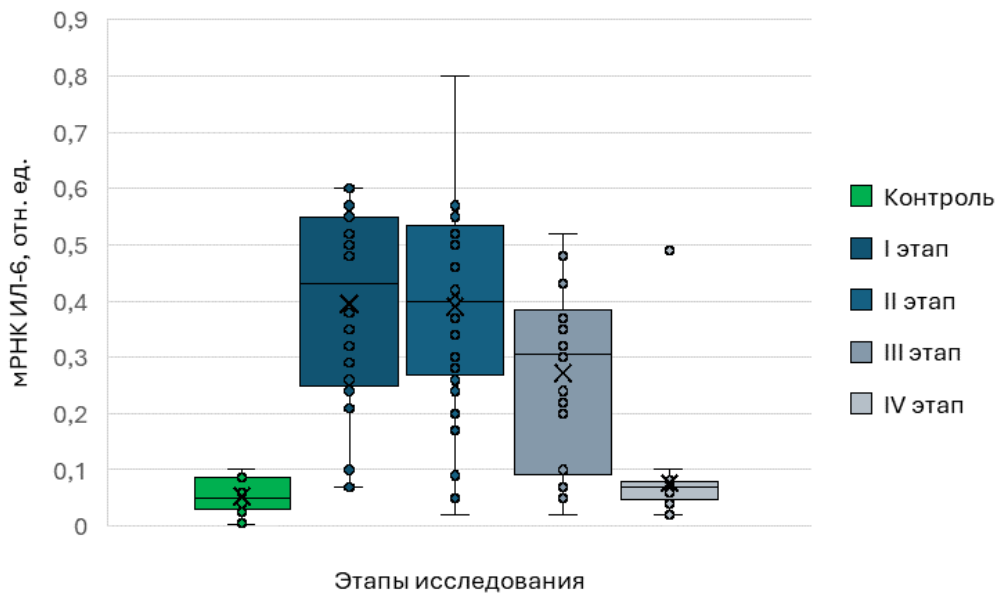


Рисунок 3 – Динамика экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов в группе с неосложненным послеоперационным течением (2-я группа)

У пациентов с сепсисом тяжесть органной дисфункции по SOFA имела характер «пикирующей» динамики: начальное значение 7,0 (6,0; 9,0) баллов, транзиторный подъём до 10,5 (9,0; 13,25) балла на 1-е сутки и последующее последовательное снижение до 5,0 (4,0; 6,0) и 3,0 (2,0; 4,0) баллов на 3-и и 7-е сутки соответственно, параллельно с уменьшением маркеров воспаления и экспрессии гена ИЛ-6.

При анализе связи мРНК гена ИЛ-6 с тяжестью состояния (шкала SOFA) установлено, что у всех пациентов с повышением экспрессии гена ИЛ-6 свыше 3,0 отн. ед. при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации отмечалась выраженная множественная органная дисфункция (SOFA $\geq$ 8 баллов), тогда как среди пациентов с уровнем мРНК ИЛ-6 $\leq$ 3,0 отн. ед. SOFA $\geq$ 8 баллов регистрировалась в 24,0 % случаев (6 из 25; $p = 0,002$ по точному критерию Фишера).

Межгрупповые различия лабораторных показателей

Сравнение контрольной группы, пациентов с сепсисом и пациентов с неосложнённым течением показало достоверные межгрупповые различия ($p < 0,001$) по всем маркерам воспаления и экспрессии гена ИЛ-6.

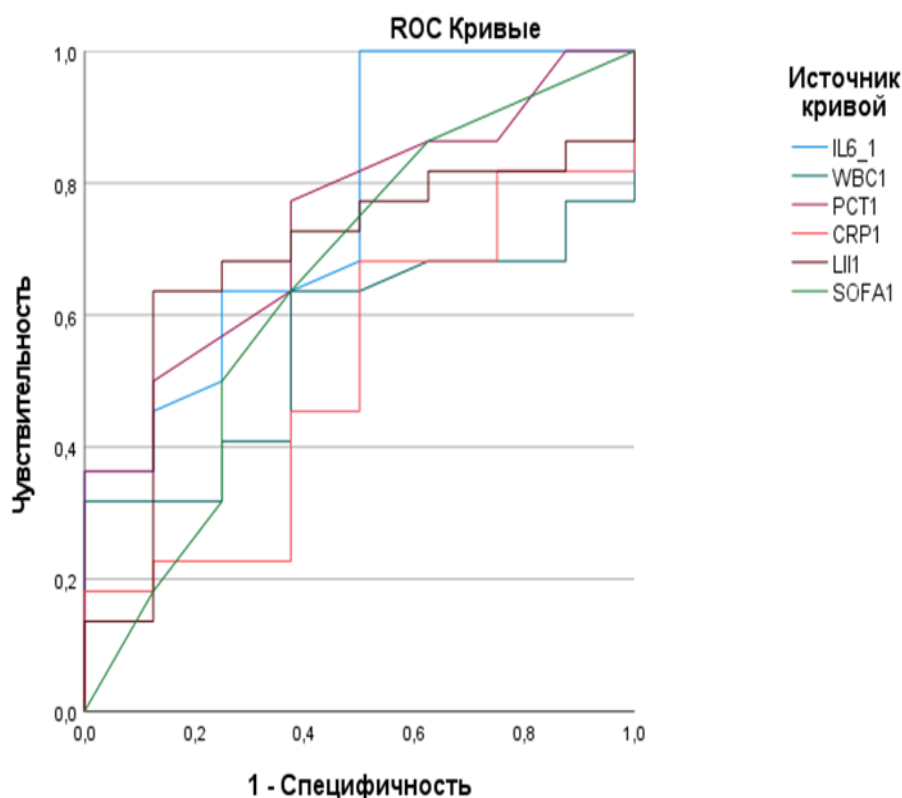
В контрольной группе все показатели находились в пределах референсных значений. У пациентов 1-й группы (сепсис) медианы лейкоцитов, ЛИИ, СРБ, ПКТ и мРНК ИЛ-6 уже на I этапе многократно превышали контрольные, а распределения характеризовались выраженной правосторонней асимметрией за счёт наличия выбросов с высокими значениями. Во 2-й группе отмечался лишь кратковременный подъём

указанных показателей в раннем послеоперационном периоде без формирования «тяжёлых хвостов» распределения и с быстрой нормализацией.

Прогностическая значимость маркеров сепсиса и интегрального прогностического индекса

По данным ROC-анализа среди отдельных маркеров наибольшей прогностической ценностью в отношении тяжёлого течения сепсиса обладали: экспрессия гена ИЛ-6 (при поступлении) – $AUC = 0,767$ (95 % ДИ 0,569–0,965; $p = 0,028$), прокальцитонин – $AUC = 0,741$ (95 % ДИ 0,553–0,930; $p = 0,046$).

Лейкоцитарный индекс интоксикации и шкала SOFA демонстрировали промежуточную информативность (AUC 0,65–0,68, без статистической значимости), тогда как общее количество лейкоцитов и С-реактивный белок имели низкую самостоятельную прогностическую ценность (AUC , близкие к 0,5). ROC-кривые отдельных показателей представлены на рисунке 4.



Примечание: все показатели оценивались на I этапе исследования, WBC1 – лейкоциты, LII1 – лейкоцитарный индекс интоксикации, CRP – С-реактивный белок, PCT – прокальцитонин, IL6_1 – экспрессия гена интерлейкина-6, SOFA1 – баллы по шкале SOFA.

Рисунок 4 – Предиктивная информативность исследуемых показателей для оценки вероятности развития тяжелого течения сепсиса у пациентов 1-й группы

Экспрессия гена интерлейкина-6 (порог $> 3,0$ отн. ед.) продемонстрировала чувствительность 83 %, специфичность 83 %, положительную прогностическую ценность (PPV) 77 %, отрицательную прогностическую ценность (NPV) 88 %, отношение правдоподобия при

положительном результате (LR+) 4,88 и отношение правдоподобия при отрицательном результате (LR-) – 0,20, что делает её одним из самых сильных одиночных предикторов тяжёлого течения наряду с прокальцитонином (порог >8 нг/мл, чувствительность 75 %, специфичность 78 %, PPV 69 %, NPV 82 %, LR+ 3,41, LR– 0,32).

На основании ROC-анализа и клинико-патогенетической оценки информативности показателей разработан интегральный прогностический индекс (ПИ), включающий нормализованные значения экспрессии гена ИЛ-6, прокальцитонина, суммарного балла SOFA, С-реактивного белка, ЛИИ, общего количества лейкоцитов и модифицирующих параметров (возраст, коморбидность) с дифференцированными весовыми коэффициентами. Весовые коэффициенты заданы эвристически, с учётом данных ROC-анализа и патогенетической роли показателей, без формальной оптимизации.

$$\text{ПИ} = 0,35 \times \text{ИЛ-6}_{\text{норм}} + 0,25 \times \text{ПКТ}_{\text{норм}} + 0,18 \times \text{SOFA}_{\text{норм}} + 0,12 \times \text{СРБ}_{\text{норм}} + 0,08 \times \text{ЛИИ}_{\text{норм}} + 0,05 \times \text{ОКЛ}_{\text{норм}} + 0,02 \times \text{МП}, \text{ где}$$

- ИЛ-6_{норм}, ПКТ_{норм}, SOFA_{норм}, СРБ_{норм}, ЛИИ_{норм}, ОКЛ_{норм} - нормализованные значения соответствующих показателей;
- МП – интегральная оценка модифицирующих параметров (возраст и коморбидность), рассчитываемая по таблице 2.

Таблица 2 – Шкала оценки модифицирующих параметров

Параметр	Диапазон	Оценка (баллы)
Возраст	18-40	0
Возраст	41-50	1
Возраст	51-60	2
Возраст	61-70	3
Возраст	71 и старше	4
Коморбидность	Нет	0
Коморбидность	1 заболевание	1
Коморбидность	2 заболевания	2
Коморбидность	3 заболевания	3

Нормализацию проводили по формуле: $\frac{X}{X_{\max}}$, где X – исходное значение показателя, а $X_{\max}$ – заданное максимальное (референтное верхнее) значение для данного показателя. При значениях, превышающих $X_{\max}$, в расчётах использовали $X_{\text{норм}} = 1,0$, что отражает клиническую логику «плато» риска при экстремально высоких уровнях маркеров.

Максимальные значения для нормализации показателей были выбраны как реалистичные клинические пороговые уровни, соответствующие тяжёлому течению септического процесса, на основе данных литературы и собственных наблюдений (таблица 3).

Таблица 3 – Максимальные значения для нормализации показателей

Показатель	Максимальное значение
Экспрессия гена ИЛ-6, отн. ед.	5,0
Прокальцитонин, нг/мл	10
SOFA, абс. ед.	24
С-реактивный белок, мг/л	300
ЛИИ, абс. Ед	15
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	30

Примечание: при превышении указанных значений все значения, используемые для расчёта индекса, принимались равными 1,0.

При наличии лейкопении нормализация выполнялась по U-образной шкале по формуле: $\text{ОКЛ}_{\text{норм}} = (X_{\text{max}} - X_{\text{fact}})/(X_{\text{max}} - X_{\text{min}})$, где X_{fact} – фактическое содержание лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), $X_{\text{min}} = 4,0 \times 10^9/\text{л}$, $X_{\text{max}} = 30,0 \times 10^9/\text{л}$, если $\text{ОКЛ}_{\text{норм}} > 1$, то $\text{ОКЛ}_{\text{норм}} = 1$.

Для оценки прогностической способности ПИ была сформирована валидационная выборка, включавшая 30 пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом. Отбор пациентов осуществлялся в период 2025–2026 гг. в тех же многопрофильных стационарах г. Саратова, что и набор основной когорты (завершён в 2025 году). Ни один из пациентов валидационной группы не входил в состав основной проспективной выборки. Критерии включения и исключения идентичны основной выборке.

Площадь под ROC-кривой для ПИ в этой группе составила $\text{AUC} = 0,81$ (95 % ДИ 0,68-0,93). Для порогового значения ПИ $> 0,75$ чувствительность (Se) прогноза тяжёлого течения составила 83 %, специфичность (Sp) – 70 %, а для более высокого порога ПИ $> 0,90$, соответствующего крайне тяжёлому течению, – 60 % и 88 % соответственно.

Указанные чувствительность и специфичность получены на небольшой дополнительной выборке (30 пациентов, ограниченное число тяжёлых исходов) и носят ориентировочный характер; их нельзя переносить на другие популяции без дополнительной проверки.

При ПИ $\leq 0,5$ риск тяжёлого течения низкий: рекомендовано наблюдение в ОРИТ не менее 24 часов с мониторингом витальных функций и стандартной антибактериальной терапией на фоне санации очага в соответствии с КР «Сепсис у взрослых».

При ПИ 0,51–0,75 риск средний: требуются наблюдение в ОРИТ от 1 до 3 суток, регулярная переоценка по шкале SOFA и динамический контроль С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитарного индекса интоксикации и экспрессии гена ИЛ-6 с проведением ранней целенаправленной терапии сепсиса в соответствии с КР «Сепсис у взрослых».

ПИ 0,76–0,90 соответствует тяжёлому течению и высокому риску неблагоприятного исхода, что диктует необходимость интенсивной терапии в ОРИТ не менее 3–5 суток с непрерывным мониторингом гемодинамики и дыхания и реализацией полного комплекса мероприятий при сепсисе и септическом шоке в соответствии с КР «Сепсис у взрослых».

Значения ПИ $> 0,9$ отражают крайне тяжёлое течение с максимальным риском летального исхода и требуют длительного лечения в режиме мультиорганной поддержки с возможным ранним применением эфферентных методов детоксикации.

Снижение ПИ в динамике отражало эффективность проводимой терапии; отсутствие снижения или рост индекса ассоциировались с неблагоприятным течением и необходимостью пересмотра лечебной тактики.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм ранней стратификации риска развития и тяжёлого течения сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек, на который получена приоритетная справка (Способ прогнозирования течения уросепсиса при воспалительных заболеваниях почек, Рег. № 2859636).

Для удобства использования в практической деятельности разработан и зарегистрирован программный продукт «Urosepsis Predict Pro» (рисунок 5), реализующий автоматизированный расчёт прогностического индекса и отнесение пациента к одной из категорий риска (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025690457).

Рисунок 5 – Интерфейс программы «Urosepsis Predict Pro», реализующей расчёт прогностического индекса

ВЫВОДЫ

1. В структуре пациентов с воспалительными заболеваниями почек частота развития сепсиса и септического шока, являющихся причиной поступления в отделение анестезиологии-реанимации, составляла 18,6 %.
2. Поздняя диагностика осложненного течения воспалительных заболеваний почек ассоциировалась с задержкой адекватной антибактериальной терапии на 24–36 часов, повышением частоты развития множественной органной дисфункции в 1,7 раза; увеличением длительности пребывания в отделении анестезиологии-реанимации в среднем на 4,1 суток и летальности на 16 %.
3. Уровень экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями почек на момент поступления в профильные отделения при осложненном течении превышал контрольные значения в 42 раза, при неосложненном течении – в 8,8 раза. У пациентов с развивающимся сепсисом уровень экспрессии гена ИЛ-6 превышал значения неосложненного течения воспалительного процесса в 4,8 раза.
4. У пациентов с сепсисом пик экспрессии гена ИЛ-6 регистрировался уже при поступлении в ОАР – на 24 часа раньше стандартных маркеров воспаления ($AUC = 0,767$, чувствительность 83%, специфичность 83%), а к 7-м суткам терапии значения нормализовались. Уровень экспрессии гена ИЛ-6 свыше 3,0 отн. ед. при поступлении ассоциирован с множественной органной дисфункцией ($SOFA \geq 8$ баллов).
5. Разработанный интегральный прогностический индекс риска развития и тяжёлого течения сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек ($AUC = 0,81$, чувствительность 83 %, специфичность 70 %) превосходит изолированные маркеры по прогностической значимости, что позволяет своевременно стратифицировать пациентов по риску и обоснованно определять тактику интенсивной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ранняя стратификация риска сепсиса
В учреждениях, имеющих возможность молекулярно-генетической диагностики, в первичное обследование пациентов с воспалительными заболеваниями почек с подозрением на сепсис может рассматриваться включение исследования экспрессии гена ИЛ-6 в периферической крови. Показаниями для проведения данного исследования являются: подозрение на сепсис, наличие тяжёлой коморбидности (индекс Charlson ≥ 4 баллов) у пациентов с признаками инфекции; отсутствие убедительной клинко-лабораторной динамики на фоне стартовой антибактериальной терапии в течение 48–72 часов; оценка прогноза течения заболевания и риска развития полиорганной недостаточности. Забор материала проводят при поступлении и в первые дни интенсивной терапии. Результаты оценивают совместно со шкалой SOFA, уровнями СРБ, ПКТ, лейкоцитов и расчётом ЛИИ.
2. Интерпретация значений экспрессии гена ИЛ-6

Значительное повышение экспрессии гена ИЛ-6 на фоне умеренных изменений стандартных маркеров можно расценивать как признак высокого риска генерализации воспаления.

3. Интегральный прогностический индекс.

Для оценки тяжести состояния и прогноза может использоваться интегральный прогностический индекс (ПИ), основанный на совокупности значений экспрессии гена ИЛ-6, прокальцитонина, балла по шкале SOFA, С-реактивного белка, лейкоцитарного индекса интоксикации, общего количества лейкоцитов, возраста и коморбидности. Расчёт ПИ при поступлении помогает стратифицировать риск тяжёлого течения, снижение ПИ в динамике соответствует благоприятной тенденции, отсутствие снижения – основание для пересмотра тактики лечения.

4. Организационные аспекты

Определение экспрессии гена ИЛ-6 и расчёт ПИ рекомендовано включить в локальные протоколы ведения пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом. Для автоматизации расчёта возможно использование программы «Urosepsis Predict Pro».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Многоцентровая валидация и уточнение прогностического индекса.

На следующем этапе прогностический индекс следует проверить в многоцентровых проспективных исследованиях. Это позволит подтвердить его точность (AUC, чувствительность, специфичность) в разных учреждениях и при разных формах осложнённых воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. При необходимости параметры индекса можно перекалибровать.

2. Дополнение перечня исследуемых показателей и углубление молекулярно-генетических исследований.

Включение в анализ других цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α), маркеров эндотелиального повреждения и генетических полиморфизмов цитокиновых генов позволит расширить прогностический потенциал существующих моделей.

3. Оптимизация клинического применения ПИ.

Разработанный алгоритм и программа «Urosepsis Predict Pro» позволяют привязать тактические решения к конкретным диапазонам ПИ. В первую очередь предстоит определить пороги деэскалации интенсивной терапии и оценить, как внедрение автоматизированного расчёта сказывается на результатах лечения пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ершова, К.А.** Поиск критериев раннего начала экстракорпоральной детоксикации при уросепсисе. Обзор литературы / **К.А. Ершова, А.В. Кулигин, Р.С. Прохоров, Н.В. Шиндяпина** // Сборник материалов XIV Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Международному дню ДНК. – Саратов, 2025. – С. 105-106.

2. **Ершова, К.А.** Прогностическая значимость маркеров уросепсиса у больных с воспалительными заболеваниями почек / **К.А. Ершова, А.В. Кулигин, Р.С. Прохоров** // Сборник тезисов Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Санкт-Петербург, 2025. – С. 101-102.
3. **Ершова, К.А.** Оценка диагностической значимости биомаркеров сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек. / **К.А. Ершова, А.В. Кулигин** // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием. – Саратов, 2025. – С. 79-81.
4. **Ершова, К.А.** Прогнозирование развития уросепсиса: предикторы, методики, технологии / **К.А. Ершова, Н.В. Шиндяпина, А.В. Кулигин** // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2025. – Т. 22. – № 6. – С. 107-116. (BAK, SCOPUS).
5. **Ершова, К.А.** Экспрессия гена интерлейкина-6 как предиктор тяжёлого течения уросепсиса у больных с воспалительными заболеваниями почек / **К.А. Ершова, А.В. Кулигин** // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2026. – Т. 25. – № 3. – С. 49-55. (BAK, SCOPUS).

Государственная регистрация программы для ЭВМ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025690457. Программа для прогнозирования тяжести течения уросепсиса «UROSEPSIS PREDICT PRO» / Ершова К.А., Кулигин А.В., Родионов Г.А., Прохоров Р.С.; заявл. 29.10.2025; опублик. 07.11.2025. – Бюл. № 11.

Приоритетная справка на изобретение

1. Способ прогнозирования течения уросепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек / Ершова К.А., Кулигин А.В., Прохоров Р.С., Подrezова Г.В., Бабаев В.Д., Положенков А.Е.; заявл. 21.07.2025; опублик. 07.04.2026. – Рег. №2859636.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

мРНК ИЛ-6 – экспрессия гена интерлейкина-6

ОАР – отделение анестезиологии-реанимации

ОАРИТ (ОРИТ) – отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПИ – прогностический индекс

РНК – рибонуклеиновая кислота

AUC (Area Under the Curve) – площадь под ROC-кривой

CRP (СРБ) – С-реактивный белок

IL-6 (ИЛ-6) – интерлейкин-6

РСТ (ПКТ) – прокальцитонин

PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) – расширение методологии проведения систематических обзоров и мета-анализов для обзоров предметного поля

Sepsis-3 (Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) - Третье международное консенсусное определение сепсиса и септического шока

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) - шкала оценки тяжести органной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии

WBC – лейкоциты