

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Ершова Карина Анатольевна**

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

по специальности:

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Кулигин Александр Валерьевич

Саратов – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                     | 5  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                   | 16 |
| 1.1. Эпидемиология и клинико-социальная значимость осложнённых инфекций мочевыводящих путей и сепсиса.....                        | 16 |
| 1.2. Патогенез инфекций мочевыводящих путей, осложнённых сепсисом ....                                                            | 17 |
| 1.3. Клинические особенности урогенного сепсиса и современные подходы к интенсивной терапии .....                                 | 21 |
| 1.4. Маркеры сепсиса .....                                                                                                        | 24 |
| 1.4.1. Общепринятые маркеры воспаления и сепсиса .....                                                                            | 24 |
| 1.4.2. Современные маркеры сепсиса.....                                                                                           | 25 |
| 1.5. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза инфекционных осложнений .....                                                    | 26 |
| 1.6. Нерешённые вопросы и обоснование выбора направления настоящего исследования.....                                             | 28 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                    | 31 |
| 2.1. Материалы систематического поиска литературы.....                                                                            | 31 |
| 2.2. Характеристика участников клинического исследования.....                                                                     | 36 |
| 2.3. Характеристика этапов исследования.....                                                                                      | 40 |
| 2.4. Характеристика методов исследования .....                                                                                    | 43 |
| 2.5. Интенсивная терапия .....                                                                                                    | 47 |
| 2.6. Методы статистического анализа.....                                                                                          | 50 |
| ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                  | 54 |
| 3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика и особенности течения септических осложнений.....                                  | 54 |
| 3.2. Анализ структуры коморбидности и клинических показателей у пациентов исследуемых групп проспективной части исследования..... | 58 |
| 3.3. Характеристика лабораторных показателей контрольной группы.....                                                              | 61 |
| 3.4. Динамика лабораторных показателей у пациентов 1-й группы на этапах исследования.....                                         | 63 |
| 3.4.1. Динамика показателей острого воспалительного ответа у пациентов 1-й группы на этапах исследования .....                    | 63 |

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.4.2. Динамика показателей эндотоксемии с позиции тяжести органной дисфункции у пациентов 1-й группы на этапах исследования ..... | 66  |
| 3.4.3. Динамика показателей генерализации воспалительного процесса у пациентов 1-й группы на этапах исследования .....             | 67  |
| 3.5. Динамика лабораторных показателей у пациентов 2-й группы на этапах исследования.....                                          | 71  |
| 3.5.1. Динамика показателей острого воспалительного ответа у пациентов 2-й группы на этапах исследования.....                      | 71  |
| 3.5.2. Динамика показателей генерализации воспалительного процесса у пациентов 2-й группы на этапах исследования .....             | 75  |
| 3.6. Межгрупповые различия лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп.....                                             | 77  |
| 3.7. Оценка эффективности терапии у пациентов 1-й группы .....                                                                     | 80  |
| 3.8. Обсуждение результатов .....                                                                                                  | 83  |
| ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА .....                                             | 86  |
| 4.1. Корреляционный анализ показателей в исследуемых группах .....                                                                 | 86  |
| 4.1.1. Корреляционный анализ показателей у пациентов 1-й группы.....                                                               | 86  |
| 4.1.2. Корреляционный анализ показателей у пациентов 2-й группы.....                                                               | 90  |
| 4.2. Анализ прогностической значимости показателей .....                                                                           | 92  |
| 4.3. Ассоциация экспрессии гена интерлейкина-6 с тяжестью органной дисфункции.....                                                 | 96  |
| 4.4. Обсуждение результатов .....                                                                                                  | 98  |
| 4.5. Факторы, влияющие на прогноз .....                                                                                            | 99  |
| ГЛАВА 5. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОЗА СЕПСИСА.....                                                                                 | 102 |
| 5.1. Разработка прогностического индекса.....                                                                                      | 102 |
| 5.2. Валидация прогностического индекса: ROC-анализ и стратификация риска .....                                                    | 106 |
| 5.3. Клинические примеры применения прогностического индекса.....                                                                  | 110 |
| 5.4. Обсуждение результатов .....                                                                                                  | 115 |
| 5.5. Ограничения проведённого исследования .....                                                                                   | 118 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                   | 120 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                       | 122 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                     | 123 |

|                                              |     |
|----------------------------------------------|-----|
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ..... | 125 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                       | 126 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                       | 129 |
| СПИСОК РИСУНКОВ.....                         | 148 |
| СПИСОК ТАБЛИЦ .....                          | 149 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ .....                             | 150 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность работы**

Тяжёлые инфекционно-воспалительные заболевания почек, нередко приводящие к развитию сепсиса, в настоящее время относятся к числу наиболее серьёзных проблем интенсивной терапии у пациентов урологического профиля. Даже с учётом широкого внедрения малоинвазивных высокотехнологичных вмешательств, совершенствования антибактериальной терапии и расширения спектра эфферентных методов детоксикации частота гнойно-деструктивных форм нефропатий и связанных с ними септических осложнений остаётся на уровне 20-30%, без статистически значимого тренда к снижению [25, 79].

По данным эпидемиологических исследований, до трети всех случаев сепсиса обусловлены инфекциями мочевыводящих путей, доля уросепсиса в структуре клинических форм сепсиса достигает 31,4 %, при этом летальность, по современным данным, в общей популяции пациентов достигает 10–20 % и может существенно возрастать при наличии септического шока, тяжёлой коморбидности и поздней санации урогенного очага [41, 73]. У значительной части пациентов сепсис развивается на фоне гнойно-деструктивных форм пиелонефрита, калькулёзного пиелонефрита, паранефрита, инфицированного гидронефроза и сопровождается развитием системной воспалительной реакции с последующим формированием синдрома множественной органной дисфункции (СМОД) и септического шока [42, 65, 100, 116].

Широкое внедрение малоинвазивных уронефрологических вмешательств (перкутанная нефролитотрипсия, фиброкаликолитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия и др.) сопровождается изменением структуры и механизмов инфекционных осложнений. При фрагментации инфицированных конкрементов инфекционные агенты и их токсины поступают в системный кровоток на фоне повышенного внутрилоханочного давления и интенсивной ирригации, что приводит к развитию bacterиeмии, эндотоксемии и сепсиса [28, 55, 73].

Существенный вклад в утяжеление течения инфекций вносит рост доли антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [38, 45].

Фундаментальной патофизиологической основой тяжёлого течения сепсиса является переход локального воспалительного процесса в генерализованный системный воспалительный ответ с формированием системной воспалительной реакции и множественной органной дисфункции. Ведущая роль в этом процессе отводится провоспалительным цитокинам, в том числе интерлейкину-6 (ИЛ-6), которые запускают и поддерживают цитокиновый каскад, приводят к эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, развитию тканевой гипоперфузии и полиорганной недостаточности [50, 68, 77].

Вместе с тем в повседневной клинической практике для раннего выявления генерализации воспаления и оценки тяжести состояния по-прежнему используются преимущественно традиционные клиничко-лабораторные маркеры: лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, прокальцитонин и интегральные индексы (лейкоцитарный индекс интоксикации и др.) [31, 45, 91, 105, 118, 128]. Указанные показатели обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью на ранних этапах системной воспалительной реакции, их динамика, как правило, отражает уже сформировавшийся сепсис и органную дисфункцию. В результате «терапевтическое окно» для превентивного воздействия, в том числе для своевременного начала эфферентной терапии, нередко оказывается упущенным.

На этом фоне особую значимость приобретает поиск более ранних и информативных маркеров генерализации воспаления, позволяющих дифференцировать локальное воспаление от начинающейся генерализации процесса, проводить раннюю стратификацию риска развития тяжёлых форм сепсиса и СМОД, обосновывать сроки и объём интенсивной терапии, включая экстракорпоральные методы детоксикации с учётом актуальных положений рекомендаций Surviving Sepsis Campaign (последняя версия на дату начала исследования).

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют валидированные ранние маркеры, позволяющие надёжно дифференцировать локальное воспаление от начинающейся генерализации процесса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек и своевременно выделять группу высокого риска развития сепсиса/СМОД. Это определяет необходимость поиска и клинической оценки более ранних молекулярных предикторов, в частности экспрессии гена ИЛ-6.

### **Степень разработанности темы исследования**

В литературе подробно описаны эпидемиологические и клинικο-патогенетические особенности септических осложнений инфекций мочевыводящих путей и современные подходы к диагностике и интенсивной терапии с использованием интегральных шкал и общепринятых лабораторных маркеров [25, 42, 73, 77].

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 [89, 114, 118].

Активно исследуются цитокины и компоненты врождённого иммунитета: показана связь сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) с тяжестью сепсиса, выраженностью органной дисфункции и исходами [106, 111, 127], 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.

Перспективным представляется изучение молекулярно-генетических показателей, в том числе экспрессии гена ИЛ-6. Показано, что активация транскрипции ИЛ-6 происходит уже на доклиническом этапе в ответ на проникновение инфекционного агента и антигенную стимуляцию, предшествуя развёрнутой клинικο-лабораторной картине генерализации воспалительного процесса [80]. Циркулирующий ИЛ-6 и его экспрессия рассматриваются как

важные предикторы тяжести сепсиса, развития множественной органной дисфункции и летального исхода [80, 81, 93, 111].

Отдельные исследования подтверждают перспективность молекулярно-генетических подходов для ранней диагностики и стратификации риска при сепсисе [83, 102, 109]. В доступной литературе отсутствуют работы, посвящённые систематическому изучению экспрессии гена ИЛ-6 у взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями почек, в динамике формирования сепсиса и СМОД, а также её интеграции в валидированные прогностические модели именно в этой когорте больных

На этом фоне вопрос использования экспрессии гена ИЛ-6 как раннего предиктора развития сепсиса 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.

Это обусловило выбор направления настоящего исследования, нацеленного на оценку прогностической значимости экспрессии гена ИЛ-6 и её включение в интегральный прогностический индекс риска сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек.

### **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 исследования**

В рамках настоящего исследования 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 клинко-лабораторными параметрами включён молекулярно-генетический показатель — экспрессия гена ИЛ-6.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты демонстрируют, 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 подход к ранней стратификации риска тяжёлого течения сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек. Он включает определение экспрессии гена ИЛ-6 при поступлении и в ранние сроки интенсивной терапии в сочетании с оценкой тяжести состояния по шкале SOFA и общепринятыми маркерами воспаления. Это создаёт возможность более раннего выделения группы высокого риска (в среднем на 24 часа по результатам проведённого исследования). Разработан интегральный прогностический индекс, объединяющий экспрессию гена ИЛ-6, прокальцитонин, стандартные лабораторные маркеры и шкалу SOFA. Применение индекса потенциально может способствовать снижению частоты поздней диагностики генерализации воспаления, сокращению времени пребывания в отделении реанимации и снижению летальности, что требует дальнейшей проверки в расширенных исследованиях.

### **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 научные 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.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой настоящего исследования явился системный и функциональный подход с использованием принципов доказательной медицины. Теоретическую базу составили труды отечественных и зарубежных авторов, посвящённые эпидемиологии, патогенезу и интенсивной терапии осложнённых инфекций мочевыводящих путей, сепсиса и синдрома множественной органной дисфункции, а также работам в области молекулярно-генетических маркеров системного воспалительного ответа, в частности экспрессии гена интерлейкина-6.

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол ЛЭК №8 от 04.02.2025 г.). Клиническая часть работы выполнена в соответствии с требованиями ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в редакции, действующей на дату проведения исследования), действующими приказами и порядками Министерства здравоохранения РФ, после получения информированного добровольного согласия пациентов на проведение медицинских вмешательств и согласия на обработку персональных данных в объёме и способами, предусмотренными Федеральным законом № 152-ФЗ от 27.07.2006 г. «О персональных данных» (в редакции, действующей на дату проведения исследования).

Исследование включает ретроспективный анализ медицинской документации 100 пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными развитием сепсиса, и проспективное контролируемое клиническое наблюдение за 60 пациентами и 30 практически здоровыми добровольцами (группа контроля) с поэтапной оценкой клинико-лабораторных показателей, экспрессии гена ИЛ-6, общепринятых маркеров воспаления и органной дисфункции. В проспективную часть включались пациенты с воспалительными заболеваниями почек как с установленным сепсисом, соответствующим

критериям Sepsis-3, так и без септических проявлений, что позволило оценить риск развития сепсиса и его связь с исследуемыми показателями.

В работе использованы общеклинические методы (сбор анамнеза, физикальное обследование, мониторинг витальных функций организма), лабораторные методы (общий и биохимический анализы крови и мочи, коагулологические тесты, исследование газового и кислотно-основного состояния крови, определение прокальцитонина, С-реактивного белка, расчет лейкоцитарного индекса интоксикации), молекулярно-генетические методы (выделение РНК, количественная ПЦР в режиме реального времени для оценки экспрессии гена ИЛ-6), а также методы оценки тяжести состояния (шкала SOFA, определения Sepsis-3) с учётом актуальных положений рекомендаций Surviving Sepsis Campaign (последняя версия на дату начала исследования; конкретный год и ссылка приведены в разделе «Материалы и методы»).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных методов вариационной статистики, корреляционного и ROC-анализа; выводы диссертации основаны на результатах анализа полученных количественных и качественных показателей.

### **Основные 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**

Достоверность результатов клинического исследования обеспечена достаточным объёмом выборки (100 пациентов в ретроспективной части, 60 пациентов и 30 здоровых добровольцев в проспективной части), сопоставимостью групп сравнения по возрасту, полу и основным коморбидным факторам, а также использованием стандартизированных методик клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования. Расчётный объём выборки обеспечивает статистическую мощность не менее 80 % при заданном уровне значимости  $\alpha=0,05$ . Методики сбора и обработки первичной информации адекватны и корректны.

Статистическая обработка данных выполнена с применением современных параметрических и непараметрических методов анализа (критерии Крускала-Уоллиса, Фридмана, Уилкоксона,  $\chi^2$  Пирсона/точный критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ) с использованием пакета SPSS Statistics 27.0.1 (IBM Corp., США). Выбор параметрических или непараметрических критериев определялся результатами проверки нормальности распределения (тест Шапиро–Уилка) и однородности дисперсий (тест Левена).

Полученные результаты согласуются с основными положениями отечественных и зарубежных исследований, сопоставлены с литературными данными и интерпретированы с учётом современных представлений о патогенезе сепсиса и синдрома множественной органной дисфункции. Разработанный прогностический индекс первично апробирован на независимой выборке из 30 пациентов, не входивших в основную когорту исследования, что позволило подтвердить его воспроизводимость (AUC ROC 0,81; чувствительность 83 %, специфичность 70 %).

Основные положения диссертации и результаты исследования доложены и обсуждены на межрегиональных, всероссийских и международных научно-

практических конференциях, форумах и конгрессах: XIV Всероссийская неделя науки с международным участием, посвященная международному дню ДНК (22–25 апреля 2025 г., г. Саратов), Форум анестезиологов и реаниматологов России (4–6 октября 2025 г., г. Москва) Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием «YSRP-2025» (15–17 декабря 2025 г., г. Саратов), Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Сохраняя жизни: полувековые традиции и современные вызовы» (11 декабря 2025 г., г. Саратов), VIII Конгресс «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (11-13 мая 2025 г., г. Санкт-Петербург). Аprobация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России 9 июня 2026 года.

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%. Консультативная помощь научного руководителя заключалась в обсуждении дизайна исследования и интерпретации результатов, без участия в сборе и первичной обработке данных.

Автором разработаны протокол исследования и база данных, проведён набор клинического материала, ретроспективный анализ 100 пациентов и проспективное наблюдение 60 пациентов и 30 здоровых добровольцев. Организация и контроль клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования, статистический анализ и построение прогностического индекса выполнены автором в соответствии с принятыми методическими требованиями, что обеспечивает достоверность результатов и сформулированных выводов.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 151 странице машинописного текста с учётом списка литературы и приложений. Работа включает введение, обзор литературы, главы о материалах и методах исследования, представлении и обсуждении результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений и список литературы, включающий 136 источников, из них 79 отечественных и 57 иностранных. Иллюстративный материал представлен 20 таблицами и 17 рисунками. В приложение вынесены приоритетная справка на изобретение и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология и клинико-социальная значимость осложнённых инфекций мочевыводящих путей и сепсиса

ИМВП входят в число наиболее частых внутрибольничных инфекционно-воспалительных осложнений (до 29–44 % среди госпитализированных пациентов по данным международных эпидемиологических наблюдений) [31]. В урологических стационарах проблема инфекционных осложнений стоит особенно остро: ИМВП выявляются у 18,9 % пациентов, перенёсших оперативное вмешательство [73]. Часть из этих пациентов входит в группу риска по развитию тяжёлых осложнённых форм, включая сепсис и синдром множественной органной дисфункции (СМОД).

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость ИМВП продолжает расти, в том числе за счёт осложнённых форм на фоне устойчивого увеличения доли антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов (отчёт за 2024 г.). Это существенно ограничивает возможности эмпирической антибактериальной терапии и повышает риск неблагоприятных исходов.

К факторам риска инфекционных осложнений у урологических пациентов относят отсутствие адекватной периоперационной антибиотикопрофилактики, длительное использование мочевых катетеров и дренажей, а также широкое применение малоинвазивных методов лечения (перкутанная нефролитотрипсия, фиброкаликолитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия). По данным исследований, малоинвазивные вмешательства увеличивают риск инфекционных осложнений примерно в 1,3 раза по сравнению с традиционными открытыми операциями [5]. При фрагментации конкрементов инфекционные агенты и их токсины высвобождаются в мочевые пути и под действием ирригационной жидкости или повышенного внутрилоханочного давления могут проникать в системный кровоток, что ведёт к bacterиeмии, эндотоксемии и септическим осложнениям [42].

Одной из наиболее тяжёлых форм ИМВП является острый гнойный пиелонефрит, рассматриваемый как одна из наиболее тяжёлых инфекций мочевыводящих путей [55]. В ряде случаев гнойная инфекция может метастатически распространяться в кости, эндокард, глаза, оболочки головного мозга. При осложнённом течении возможно развитие сепсиса – системной реакции организма на чрезмерную микробную нагрузку в урогенитальном очаге с переходом в септический шок и высоким риском летального исхода. По данным литературы, летальность при сепсисе составляет 28,4–80 % в зависимости от тяжести состояния, своевременности диагностики и эффективности интенсивной терапии [18]. Несмотря на совершенствование диагностики, расширение арсенала антибактериальных препаратов и совершенствование хирургических методов лечения, число пациентов с гнойными заболеваниями почек значимо не снижается [31].

Рост распространённости острых и хронических заболеваний почек во многом обусловлен увеличением доли пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. На фоне нарастающей антибиотикорезистентности и учащения случаев осложнённых инфекций мочевыводящих путей актуальным становится поиск маркеров, позволяющих выявлять генерализацию воспаления до развития органной дисфункции.

Особенно актуальным это становится у пациентов с осложнёнными воспалительными заболеваниями почек, для которых до сих пор отсутствуют валидированные ранние предикторы развития сепсиса и СМОД, основанные на молекулярно-генетических показателях, таких как экспрессия гена ИЛ-6.

## **1.2. Патогенез инфекций мочевыводящих путей, осложнённых сепсисом**

В основе осложнённых инфекций мочевыводящих путей и сепсиса лежит переход локального воспаления в системную реакцию с развитием множественной органной дисфункции. При остром гнойном пиелонефрите отмечается угнетение иммунного гомеостаза как на клеточном, так и на гуморальном уровне [14]. Недостаточный контроль иммунных нарушений на

фоне проводимой терапии создаёт условия для перехода очагового воспаления в генерализованный процесс с формированием сепсиса и синдрома множественной органной дисфункции (СМОД).

В отличие от других очагов инфекции, при осложнённых инфекциях мочевыводящих путей ключевую роль играют грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.), клеточная стенка которых содержит липополисахарид (ЛПС, эндотоксин). ЛПС является мощным триггером системного воспаления: связываясь с TLR4-рецепторами моноцитов и макрофагов, он запускает каскад провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, уже на самых ранних этапах бактериемии [73, 127]. Дополнительным фактором, отличающим урогенный сепсис, является наличие обструкции уродинамики (камень мочеточника, стриктура, компрессия опухолью, нефростома/мочеточниковый стент), которая поддерживает источник бактериемии и эндотоксемии до момента полноценной декомпрессии верхних мочевыводящих путей [27, 31]. При пиелонефрите воспалительный процесс локализуется в интерстиции почки, что сопровождается внутривнепочечным рефлюксом и быстрым поступлением бактерий и токсинов в системный кровоток через почечные вены и лимфатические сосуды. Иммунный ответ при пиелонефрите имеет особенности: на фоне локальной продукции провоспалительных цитокинов отмечается угнетение фагоцитарной активности и Т-клеточного звена, что создаёт предпосылки для хронизации воспаления и генерализации процесса при недостаточной санации очага [14, 55].

Согласно определению Sepsis-3 SIRS/CCBP исключен из диагностики сепсиса: «a significant change in the new definitions is the elimination of any mention of SIRS» [128]. В действующих Клинических рекомендациях «Сепсис (у взрослых)» МЗ РФ (2024) и рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2026 сепсис трактуется как жизнеугрожающее состояние, обусловленное инфекцией и сопровождающееся органной дисфункцией [126]. При этом термин «системный воспалительный ответ» в дальнейшем используется нами преимущественно в

патофизиологическом контексте, а не как диагностический критерий сепсиса, в соответствии с концепцией Sepsis-3.

Согласно современным представлениям, переход локального воспаления в системный воспалительный ответ представляет собой стереотипную реакцию организма на воздействие сильных раздражителей – инфекции, травмы, крупной операции и др. Системный воспалительный ответ сам по себе не тождественен сепсису: о сепсисе говорят при наличии жизнеугрожающей органной дисфункции, ассоциированной с инфекцией, что количественно отражается увеличением суммарного балла SOFA  $\geq 2$  по сравнению с исходным уровнем (Sepsis-3).

Важно отметить, что при одинаковых исходных условиях (возбудитель, степень обструкции, коморбидный фон) у одних пациентов развивается сепсис, а у других – нет. В тех случаях, когда сепсис реализуется, его течение отличается значительной вариабельностью: степень и спектр органной дисфункции могут существенно различаться (преимущественное поражение почек, лёгких, сердечно-сосудистой системы или их комбинация), что отражает клиническую мозаичность и фенотипическую гетерогенность сепсиса [118]. Эта гетерогенность обусловлена комплексным взаимодействием факторов патогена (вирулентность, резистентность), макроорганизма (возраст, коморбидность, иммуногенетический профиль) и своевременности лечебных мероприятий, что обосновывает актуальность поиска индивидуальных предикторов тяжёлого течения.

В развитии системного воспаления выделяют три последовательных этапа:

1. локальная продукция цитокинов в очаге воспаления;
2. поступление медиаторов воспаления в системный кровоток с формированием системного воспалительного ответа;
3. развитие органной дисфункции и полиорганной недостаточности при срыве регуляторных механизмов.

Основными медиаторами системного воспаления служат провоспалительные цитокины – интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и др. Их избыточный выброс активирует

каскад воспалительных реакций, нарушает сосудистый тонус и микроциркуляцию, запускает системы гемостаза и комплемента. В норме эта реакция направлена на элиминацию патогена и ограничение воспалительного очага, но при дисрегуляции она повреждает собственные ткани, что клинически соответствует синдрому множественной органной дисфункции (СМОД).

СМОД представляет собой финальную стадию генерализованного воспаления с нарушением функции двух и более органов. При урологических инфекциях его формирование связано с несколькими механизмами.

Системная активация воспалительного ответа вызывает нарушение центральной и периферической гемодинамики, сосудистый дисбаланс и гипоперфузию органов. Снижение органной перфузии приводит к ишемии и гипоксии тканей, что отражается на функциях почек, печени, лёгких и миокарда. При нарушении функции почек развивается азотемия, накапливаются токсические метаболиты и усугубляются метаболические расстройства.

Повышение проницаемости сосудистой стенки способствует формированию интерстициальных отёков, а выделение простагландинов и тромбксана – развитию коагулопатии и внутрисосудистого тромбообразования в микроциркуляторном русле. Развиваются структурные и функциональные повреждения органов (в частности, лёгких) и острой дыхательной недостаточности как типичный компонент СМОД [58].

При тяжёлой системной воспалительной реакции формируется иммунная дисфункция, когда гипер- и гипореактивные фазы иммунного ответа сосуществуют параллельно. Истощение Т-лимфоцитов, нарушение функции макрофагов и антиген-презентирующих клеток снижают способность организма контролировать инфекцию, что способствует персистенции патогенов и поддержанию воспаления.

Множественная органная дисфункция, в свою очередь, приводит к накоплению в организме широкого спектра потенциально токсичных веществ – лактата, мочевины, креатинина, билирубина, а также медиаторов регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической), продуктов

перекисного окисления липидов и нарушенного метаболизма (альдегиды, кетоны, высшие спирты) [56]. Эти субстанции поддерживают патологический круг «воспаление – органная дисфункция – эндогенная интоксикация», усугубляя тяжесть состояния.

Патогенез осложнённых инфекций мочевыводящих путей и сепсиса определяется переходом локального воспалительного процесса в генерализованную системную реакцию с формированием сепсиса и СМОД. Основное место занимают провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-6, а также нарушения микроциркуляции и иммунной регуляции. Понимание этих механизмов является основой для поиска новых диагностических маркеров и терапевтических подходов, ориентированных на раннее выявление и коррекцию системного воспаления.

### **1.3. Клинические особенности урогенного сепсиса и современные подходы к интенсивной терапии**

По данным литературы, до трети всех случаев сепсиса обусловлены инфекциями мочевыводящих путей; в структуре клинических форм сепсиса доля уросепсиса достигает 31,4 %, при этом около двух третей пациентов составляют женщины [18, 30]. В 25 % случаев сепсис развивается как осложнение острого пиелонефрита [14].

Сепсис формируется при попадании условно-патогенной микрофлоры из мочевых путей и почек в системный кровоток. Ведущими возбудителями являются грамотрицательные бактерии, прежде всего *Escherichia coli* [41]. Обструктивные нарушения уродинамики (застой мочи, конкременты, стриктуры) дополнительно способствуют транслокации патогенов и их токсинов.

К основным механизмам развития сепсиса при остром гнойном пиелонефрите относятся:

- бактериемия и эндотоксинемия, обусловленные массивным поступлением бактерий и их токсинов из очага инфекции в системный кровоток;
- активация воспалительного каскада с вовлечением макрофагов, лимфоцитов и

нейтрофилов и развитием так называемого «цитокинового шторма»; – эндогенная интоксикация за счёт накопления продуктов нормального обмена веществ и бактериальных эндотоксинов, нарушения кислотно-щелочного состояния и активации гуморальных систем (комplement, коагуляция, система гистамина) [68].

Септический шок рассматривается как крайняя степень сепсиса, характеризующаяся критическим снижением артериального давления, признаками выраженной тканевой гипоперфузии и необходимостью применения вазопрессорной и инотропной поддержки [60]. Септический шок урогенного происхождения, по данным литературы, наблюдается приблизительно у 9,1 % пациентов с сепсисом. Летальность при сепсисе урогенного генеза варьирует в зависимости от тяжести состояния: от 24,8 % при сепсисе средней тяжести без септического шока до 60–65 % при септическом шоке и развитии множественной органной дисфункции [43].

Клиническая картина сепсиса складывается из симптомов системного воспалительного ответа на фоне существующего гнойного очага в почке. Характерно острое начало с высокой лихорадкой, выраженным ознобом, интоксикацией, тахикардией более 90 ударов в минуту, тахипноэ, олигурией, признаками гемодинамической нестабильности. Выделяют молниеносную, острую, подострую и хроническую формы сепсиса, различающиеся по скорости нарастания симптоматики, выраженности органной дисфункции и исходам.

Интенсивная терапия сепсиса включает быструю декомпрессию и санацию мочевыводящих путей. К основным направлениям терапии относятся [58-60]:

- антибактериальная терапия, включающая раннее эмпирическое назначение препаратов широкого спектра действия с последующей деэскалацией по данным микробиологического исследования;
- инфузионная терапия для восстановления объёма циркулирующей крови, коррекции гиповолемии и метаболических нарушений;
- вазопрессорная и инотропная поддержка при признаках септического шока;

- дезинтоксикационная терапия (введение кристаллоидных растворов, коррекция кислотно-основного баланса, поддержка функции печени и почек);
- коррекция гемостаза и водно-электролитного баланса;
- хирургическая санация очага инфекции и восстановление пассажа мочи (чрескожная нефростомия, уретеролитотомия, уретеролитоэкстракция, при необходимости нефрэктомия);
- иммунокорригирующая терапия (применение иммуноглобулинов, отдельных иммуномодуляторов) рассматривается в ряде работ, однако её эффективность при сепсисе остаётся предметом дискуссии и ограничена узкими показаниями;
- экстракорпоральные методы детоксикации (гемофильтрация, гемодиализация, плазмаферез, сорбционные методики) применяются при тяжёлом сепсисе и септическом шоке с целью элиминации провоспалительных цитокинов и эндотоксинов, однако их место в стандартных протоколах SSC остаётся предметом дальнейшего изучения.

Несмотря на существующие протоколы лечения, летальность при сепсисе остаётся высокой. Задержка начала адекватной антибактериальной терапии и интенсивных мероприятий напрямую связана с повышением риска неблагоприятного исхода [59].

Согласно современным рекомендациям, для раннего выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода в отделениях неотложной помощи и стационарах могут применяться шкалы NEWS/NEWS2. Шкала qSOFA продемонстрировала ограниченную чувствительность и в настоящее время рассматривается лишь как вспомогательный инструмент скрининга. Для оценки органной дисфункции при сепсисе используют шкалу SOFA, принятую в рамках консенсуса Sepsis-3 [128]. Она позволяет объективно оценить тяжесть нарушений функций органов и прогнозировать исход.

Результаты интенсивной терапии сепсиса напрямую связаны со сроками её начала. По этой причине сохраняется потребность в маркерах, которые выявляют генерализацию воспаления на ранней стадии — до того, как разовьётся органная дисфункция.

Однако ни NEWS/NEWS2, ни SOFA не предусматривают включения молекулярно-генетических маркеров генерализации воспалительного процесса, таких как экспрессия гена ИЛ-6, что ограничивает их возможности в отношении сверххранной стратификации риска у конкретных категорий пациентов, в том числе при воспалительных заболеваниях почек.

## **1.4. Маркеры сепсиса**

### **1.4.1. Общепринятые маркеры воспаления и сепсиса**

Такие показатели, как лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, широко применяются в диагностике инфекционных заболеваний. Вместе с тем при сепсисе они характеризуются ограниченной специфичностью и прогностической ценностью. Эти маркеры подвержены влиянию многих факторов (сопутствующая патология, травма, хирургическое вмешательство), что затрудняет их использование в качестве надёжных критериев ранней генерализации воспаления и оценки тяжести состояния, что особенно актуально у пациентов с воспалительными заболеваниями почек, у которых решающим является сверххранное выявление тенденции к генерализации воспаления.

Прокальцитонин (ПКТ) в последние десятилетия рассматривается как более специфичный маркер бактериальной инфекции и сепсиса. Он повышается преимущественно при бактериальных и грибковых инфекциях, в меньшей степени реагируя на вирусные заболевания [120]. Однако и у ПКТ есть ограничения: его динамика может запаздывать по сравнению с самыми ранними событиями воспалительного каскада, а диагностическая точность варьирует в зависимости от популяции пациентов и нозологической формы сепсиса [94, 115].

Относительно прокальцитонина рекомендации Surviving Sepsis Campaign 2021 и 2026 годов формулируют слабую (условную) рекомендацию не использовать концентрацию ПКТ в качестве единственного критерия для начала антибактериальной терапии, рассматривая его преимущественно как вспомогательный инструмент при решении вопроса о деэскалации или

прекращении антибактериальной терапии при благоприятной динамике клинико-лабораторных показателей.

#### **1.4.2. Современные маркеры сепсиса**

В последние десятилетия активно изучаются новые маркеры сепсиса [26, 45, 50, 53, 56]. Особое внимание уделяется цитокинам, компонентам врождённого иммунитета и молекулярно-генетическим маркерам [93, 94, 109, 112, 115].

Пресепсин (sCD14-ST) рассматривается как ранний и достаточно специфичный маркер бактериальной инфекции. Его уровень повышается быстрее, чем концентрация прокальцитонина и С-реактивного белка, что позволяет использовать его для ранней диагностики сепсиса и оценки тяжести состояния [117]. По данным ряда исследований, уровень пресепсина существенно повышается при бактериальных инфекциях и в меньшей степени изменяется при вирусных инфекциях, что может облегчать дифференциацию бактериальных и небактериальных процессов.

При сепсисе наблюдается дисбаланс иммунного ответа: врождённые механизмы гиперактивированы, тогда как адаптивный иммунитет подавлен [58]. Уровни провоспалительных цитокинов — прежде всего ИЛ-6 и ИЛ-8 — значительно возрастают, и эти показатели чувствительны при диагностике бактериальных инфекций мочевыводящих путей [69]. У детей диагностическая значимость ИЛ-6 и ИЛ-8 при дифференциации поражения верхних и нижних отделов мочевых путей изучена меньше и остаётся предметом дискуссий [86]. Однако в комбинации с пресепсином, макрофагальным ингибиторным фактором и другими маркерами ИЛ-6 и ИЛ-8 могут служить предикторами сепсиса и индикаторами тяжести состояния [90, 112, 115, 122, 136].

Одно из перспективных направлений — анализ динамики цитокинов и соотношения про- и противовоспалительных факторов [114]. Это позволяет точнее оценивать тяжесть инфекции, прогнозировать осложнения и отслеживать ответ на терапию. В частности, уровень ИЛ-6 рассматривается как

прогностический маркер сепсиса и неблагоприятных исходов после урологических операций [127].

Комбинация нескольких маркеров воспаления даёт более высокую диагностическую точность, чем любой из них по отдельности [118, 119, 122, 129]. На этом основана разработка мультимаркерных панелей и применение методов машинного обучения для анализа клинико-лабораторных данных [110]. Разработка предлагаемого в настоящем исследовании интегрального прогностического индекса, включающего экспрессию гена ИЛ-6 и традиционные маркеры, вписывается в общемировую тенденцию создания мультимаркерных моделей и использования многомерных статистических подходов.

Следует подчеркнуть, что в большинстве исследований ИЛ-6 и ИЛ-8 оцениваются на белковом уровне; данные о клинической роли экспрессии генов этих цитокинов, особенно у взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями почек, крайне ограничены.

На сегодняшний день диагностика сепсиса основана на комбинации стандартных и новых маркеров воспаления. При этом сохраняются проблемы специфичности, унификации пороговых значений и недостатка данных по ряду маркеров в популяции урологических больных.

### **1.5. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза инфекционных осложнений**

За последние десятилетия интерес к молекулярно-генетическим механизмам инфекционных осложнений и сепсиса значительно вырос, в том числе при урологической патологии [80, 86, 102, 104, 109, 112]. Гены, регулирующие иммунный ответ, во многом определяют индивидуальную предрасположенность к тяжёлому течению инфекции и сепсису.

Среди провоспалительных медиаторов выделяют интерлейкин-6 (ИЛ-6) — многофункциональный цитокин, выступающий системным регулятором иммунного ответа и воспаления. Его источники — макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты, миоциты и другие типы клеток. При воспалении ИЛ-6

стимулирует синтез белков острой фазы в печени, регулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, а также продукцию иммуноглобулинов [69].

У здоровых лиц концентрация ИЛ-6 в плазме минимальна либо находится за пределами обнаружения. При воспалении она значительно возрастает. Стойкое повышение уровня ИЛ-6 ассоциировано с нарастанием тяжести состояния, развитием полиорганной дисфункции и риском летального исхода [28, 71]. ИЛ-6 запускает сигнальные каскады, в частности путь JAK/STAT, что ведёт к экспрессии других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и др.) и усиливает как локальный, так и системный воспалительный ответ.

Основная доказательная база по прогностической роли ИЛ-6 при сепсисе относится к белку, определяемому иммунохимическими методами [17, 28, 56]. Данных о клинической значимости экспрессии мРНК гена ИЛ-6 у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей недостаточно; пороговые значения и референсные интервалы для мРНК ИЛ-6 в этой группе не определены.

Это обосновывает гипотезообразующий характер настоящего исследования, направленного на определение диагностической и прогностической значимости экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями почек, и необходимость сопоставления результатов с известными данными по белковому ИЛ-6.

Особый интерес для клинической практики представляют не только сывороточный уровень ИЛ-6, но и экспрессия гена ИЛ-6. Показано, что активация транскрипции ИЛ-6 начинается в ответ на проникновение инфекционного агента и антигенное раздражение ещё до развернутой клинической картины воспалительной реакции. При сепсисе отмечается значительное увеличение уровня транскриптов ИЛ-6, коррелирующее с тяжестью патологического процесса и риском развития СМОД [80]. В совокупности эти данные позволяют рассматривать экспрессию гена ИЛ-6 как перспективный молекулярно-генетический маркер генерализации воспалительного процесса.

Значительное внимание уделяется также генетическим полиморфизмам в генах, кодирующих ИЛ-6 и другие медиаторы воспаления. Установлено, что различные варианты полиморфизмов могут влиять на уровень базальной и индуцированной экспрессии ИЛ-6, а также на характер иммунного ответа при инфекции. В ряде работ показана ассоциация определённых генетических вариантов и уровня витамина D с повышенным риском бактериемии и других инфекционных осложнений [132]. Эти данные подтверждают значимость генетических факторов в формировании индивидуальной чувствительности к тяжёлому течению инфекций мочевыводящих путей.

Помимо ИЛ-6, в литературе обсуждается широкий спектр других молекулярных маркеров — внеклеточная ДНК мочи [102], длинные некодирующие РНК (MALAT1, NEAT1, DSCR4) [109] и ряд других биомолекул. Однако их практическое внедрение остаётся ограниченным ввиду отсутствия стандартизации методов определения и валидации в независимых выборках.

Молекулярно-генетические исследования указывают на центральную роль ИЛ-6 и связанных с ним сигнальных путей в патогенезе осложнённых инфекций и сепсиса. Экспрессия гена ИЛ-6 может служить ранним молекулярным маркером генерализации воспалительного ответа и прогноза сепсиса. Однако вопросы клинической валидации, определение пороговых значений и оценка прогностической ценности этого показателя у пациентов с воспалительными заболеваниями почек остаются недостаточно изученными.

### **1.6. Нерешённые вопросы и обоснование выбора направления настоящего исследования**

В последние годы существенно углубилось понимание патогенеза осложнённых инфекций мочевыводящих путей, сепсиса и синдрома множественной органной дисфункции. Определены общие подходы к интенсивной терапии, расширен спектр антибактериальных препаратов, внедрены экстракорпоральные методы детоксикации и мультимаркерные диагностические схемы. Вместе с тем ряд вопросов остаётся открытым.

1. Отсутствуют надёжные критерии ранней генерализации воспаления у урологических пациентов. Такие показатели, как лихорадка, лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, на ранних стадиях сепсиса недостаточно чувствительны и специфичны. Кроме того, их повышение может наблюдаться при целом ряде неинфекционных состояний (травма, обширное оперативное вмешательство, панкреатит, аутоиммунные заболевания), что дополнительно ограничивает их дифференциально-диагностическую ценность.
2. Не определены оптимальные сроки начала эфферентной терапии при сепсисе. В существующих исследованиях экстракорпоральные методы детоксикации (ЭКМД) применяют преимущественно при уже развившемся сепсис-ассоциированном остром повреждении почек (СА-ОПП) и выраженной органной дисфункции, при этом обсуждается концепция более раннего старта ЭКМД, ориентированного на динамику молекулярно-генетических маркеров воспаления, однако клинических данных, подтверждающих эффективность такого подхода у урологических пациентов, недостаточно.
3. Роль экспрессии гена ИЛ-6 как раннего маркера генерализации воспаления и предиктора тяжёлого течения инфекций мочевыводящих путей изучена недостаточно. Имеющиеся данные подтверждают патогенетическую и прогностическую значимость мРНК ИЛ-6, однако её клиническая ценность для ранней диагностики и стратификации риска сепсиса практически не исследована.
4. Персонализированные алгоритмы интенсивной терапии, учитывающие иммунный статус и генетическую предрасположенность пациента, пока не разработаны. Действующие протоколы лечения сепсиса опираются на клинико-физиологические критерии и не включают молекулярно-генетические показатели, в частности экспрессию гена ИЛ-6. Разработка интегрального прогностического индекса на основе экспрессии гена ИЛ-6 и

клинико-лабораторных показателей может служить одним из шагов к созданию таких персонализированных алгоритмов.

Перечисленные нерешённые вопросы обосновывают необходимость исследования экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей, анализа её связи с развитием системного воспаления и органной дисфункции, а также оценки её потенциала для построения персонализированной тактики интенсивной терапии.

Таким образом, настоящее исследование направлено на изучение экспрессии гена ИЛ-6 как возможного критерия ранней диагностики генерализации воспаления и улучшения прогноза сепсиса за счёт более ранней стратификации риска и обоснования показаний к интенсивным и экстракорпоральным методам терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В период с 2024 по 2026 гг. проведено многоцентровое ретроспективно-проспективное контролируемое наблюдательное исследование на клинических базах кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» МЗ РФ.

Исследовались больные с осложненными воспалительными заболеваниями почек в Университетской клинической больнице №1 имени С.Р. Миротворцева и многопрофильных стационарах Саратовской области – ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», ГУЗ «Энгельсская городская клиническая больница №2 имени А.Г. Кассиля».

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2024 г.), Конституцией РФ (ст. 21) и Федеральным законом № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» после одобрения локальным этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (протокол №8 от 04.02.2025 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

### **2.1. Материалы систематического поиска литературы**

Систематический поиск литературы выполнен по методологии PRISMA-ScR в соответствии с рекомендациями Кохрейновского руководства. Схема отбора источников представлена на рисунке 1.

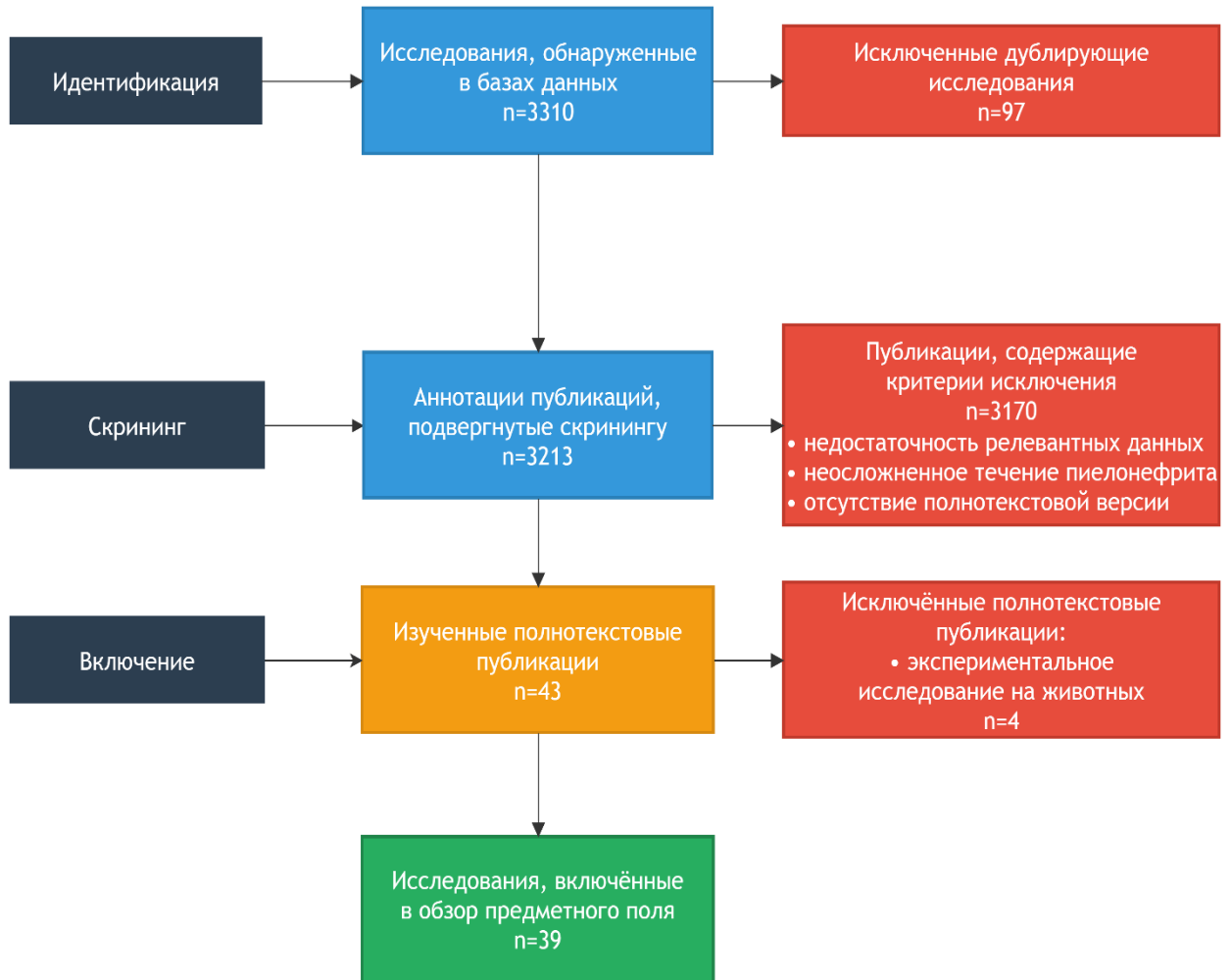


Рисунок 1 – Диаграмма включения публикаций по методологии PRISMA-ScR

Систематический поиск релевантных публикаций по теме биомаркеров сепсиса, в том числе при инфекциях мочевыводящих путей и остром гнойном пиелонефрите, проводился в мае 2025 года. Языковые ограничения: русский и английский языки.

Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, а также в российских научных электронных библиотеках eLIBRARY и РИНЦ. Поиск также осуществлялся в поисковой системе Google Scholar, которая использовалась в качестве дополнительного источника для верификации полноты охвата литературы. Отбор в Google Scholar ограничивался первыми 100 наиболее релевантными результатами (первые 10 страниц); в анализ включались только публикации в рецензируемых научных журналах. Препринты, материалы конференций и диссертационные работы, не опубликованные в виде

статей в рецензируемых изданиях, из результатов поиска в Google Scholar исключались.

Для англоязычных баз использовалась следующая стратегия поиска: (“biomarkers” OR “cytokines” OR “gene expression” OR “interleukin-6”) AND (“sepsis” OR “systemic inflammatory response syndrome” AND “pyelonephritis”)

Для русскоязычных ресурсов (eLIBRARY, РИНЦ) использовалась стратегия на русском языке: («биомаркеры» ИЛИ «цитокины» ИЛИ «экспрессия генов» ИЛИ «интерлейкин-6») И («сепсис» и «синдром системной воспалительной реакции» И «пиелонефрит»)

После удаления дубликатов отбор публикаций проводился в два этапа: на первом этапе — скрининг по заголовкам и рефератам, на втором — анализ полных текстов потенциально релевантных статей в соответствии с критериями включения и исключения для настоящего обзора литературы.

Критериями включения в обзор служили:

- дизайн исследования — проспективные и ретроспективные когортные исследования;
- клиническая база — пациенты с воспалительными заболеваниями почек и подозрением на развитие сепсиса;
- методология оценки — исследования, использующие комплексный подход к оценке биомаркеров (ИЛ-6, ПКТ, СРБ и др.);
- популяция — взрослые пациенты с острым воспалительным процессом мочевыводящих путей;
- качество данных — наличие полных и достоверных клинических и лабораторных показателей.

Критерии исключения из исследования:

- публикации с нарушением стандартных методов определения биомаркеров;
- работы с использованием невалидированных методик исследования;
- исследования, включающие пациентов с состояниями, искажающими результаты оценки биомаркеров;

- публикации с нарушениями протокола проведения исследования;
- работы, не соответствующие установленным требованиям качества данных;
- исследования с отсутствием четкой методологии оценки;
- публикации, не обеспечивающие сопоставимость результатов с общепринятыми стандартами.

Оценка соответствия исследований критериям включения проводилась последовательно: сначала по заголовку публикации, затем по аннотации и в завершение – по полному тексту статьи. В результате тщательного отбора в конечный анализ было включено 39 публикаций, посвященных исследованию взаимосвязи маркеров с течением и прогнозированием тяжести сепсиса, в том числе при остром гнойном пиелонефрите.

После окончательного отбора для оценки методологического качества отобранных нерандомизированных когортных исследований применялась шкала Ньюкасла-Оттавы (Newcastle-Ottawa Scale, NOS). Данная шкала предусматривает балльную систему оценки, где максимально возможное количество баллов составляет 9. Исследования, набравшие 6 и более баллов по данной шкале, классифицировались как обладающие высоким методологическим качеством (таблица 1).

Таблица 1 – Основные характеристики включенных исследований

| Первый автор, год публикации | Страна       | Период исследования            | Тип исследования | Размер выборки | NOS |
|------------------------------|--------------|--------------------------------|------------------|----------------|-----|
| Чернова Ю.Г., 2018 [90]      | Россия       | Нет данных                     | ПК               | 60             | 7   |
| Al-lateef B.A., 2023 [80]    | Ирак         | Январь 2021 - декабрь 2021 гг. | ПК               | 200            | 7   |
| Al Rushood M., 2020 [81]     | Кувейт       | 2017-2019 гг.                  | РК               | 150            | 7   |
| Ambite I., 2025 [112]        | Испания, США | 2022-2024 гг.                  | ПК               | 250            | 8   |
| Ambaringrum S.L., 2022 [92]  | Индонезия    | 2017-2019 гг.                  | РК               | 300            | 6   |
| Anand D., 2015 [120]         | Сингапур     | Нет данных                     | ПК               | 100            | 7   |
| Angelova S., 2019 [86]       | Болгария     | 2017–2018 гг.                  | РК               | 100            | 8   |
| Claessens Y.E., 2010 [88]    | Франция      | 2007–2009 гг.                  | ПК               | 200            | 8   |

Продолжение таблицы 1

| Первый автор, год публикации   | Страна      | Период исследования            | Тип исследования | Размер выборки | NOS |
|--------------------------------|-------------|--------------------------------|------------------|----------------|-----|
| Claessens Y.E., 2017[117]      | Франция     | 2014–2016 гг.                  | ПК               | 275            | 8   |
| Darogha S.N., 2021 [94]        | Ирак        | Нет данных                     | РК               | 150            | 7   |
| DeBiasi R.L., 2021 [113]       | США         | Март 2020 – июнь 2020 гг.      | РК               | 85             | 8   |
| Guinard-Barbier S., 2011 [107] | Франция     | 2008–2010 гг.                  | ПК               | 120            | 8   |
| Gürgöze M.K., 2005 [122]       | Турция      | Нет данных                     | ПК               | 76             | 7   |
| Hang Z., 2025 [105]            | Китай       | 2020–2023 гг.                  | РК               | 150            | 7   |
| Hernández J.G., 2011 [104]     | Швеция      | Нет данных                     | ПК               | 23             | 7   |
| Holub M., 2013 [93]            | Чехия       | Нет данных                     | ПК               | 57             | 8   |
| Lannergård A., 2009 [129]      | Швеция      | Нет данных                     | ПК               | 60             | 7   |
| Lee G.H., 2018 [83]            | Южная Корея | Январь 2012 – июнь 2013 гг.    | РК               | 140            | 7   |
| Levine A.R., 2018 [135]        | США         | Нет данных                     | РК               | 293            | 6   |
| Mazaheri M., 2021 [111]        | Иран        | 2019–2020 гг.                  | РК               | 120            | 7   |
| Mihaľová M., 2023 [102]        | Словакия    | Нет данных                     | ПК               | 36             | 5   |
| Min K., 2024 [118]             | Южная Корея | 2018–2023 гг.                  | РК               | 450            | 7   |
| Nickavar A., 2016 [114]        | Иран        | 2014–2015 гг.                  | ПК               | 74             | 8   |
| Nursanto T.F., 2020 [115]      | Индонезия   | Нет данных                     | РК               | 36             | 7   |
| Qi T., 2021 [127]              | Китай       | Апрель 2019 – сентябрь 2019гг. | РК               | 90             | 7   |
| Ricaño-Ponce I., 2022 [89]     | Испания     | 2021–2022 гг.                  | ПК               | 150            | 6   |
| Seo D.Y., 2016 [98]            | Южная Корея | 2013–2015 гг.                  | ПК               | 250            | 7   |
| Shaikh N., 2020 [87]           | США         | Нет данных                     | ПК               | 1200           | 9   |
| Shen J., 2024 [109]            | Китай       | 2022–2023 гг.                  | РК               | 90             | 7   |
| Su M., 2023 [96]               | Китай       | 2019–2021 гг.                  | ПК               | 1200           | 9   |
| Tambo M., 2020 [119]           | Япония      | Нет данных                     | ПК               | 100            | 9   |
| Toldi J., 2023 [101]           | Венгрия     | Нет данных                     | ПК               | 50             | 7   |
| Truong M.H., 2024 [131]        | Вьетнам     | 2022–2024 гг.                  | РК               | 150            | 5   |

Продолжение таблицы 1

| Первый автор, год публикации    | Страна     | Период исследования            | Тип исследования | Размер выборки | NOS |
|---------------------------------|------------|--------------------------------|------------------|----------------|-----|
| Tsalkidou E.A., 2013 [108]      | Греция     | Нет данных                     | ПК               | 77             | 7   |
| Van der Starre W.E., 2015 [132] | Нидерланды | Нет данных                     | РК               | 787            | 8   |
| Woei-A-Jin F.J.S.H., 2014 [121] | Бельгия    | Нет данных                     | РК               | 102            | 6   |
| Yamashita R., 2023 [136]        | Япония     | 2020–2022 гг.                  | ПК               | 120            | 7   |
| Yang B., 2024 [110]             | Китай      | Январь 2018 – декабрь 2022 гг. | РК               | 300            | 8   |
| Zayed K.M.S., 2016 [99]         | Египет     | Декабрь 2015 – апрель 2016 гг. | ПК               | 150            | 7   |

Примечание. РК – ретроспективное когортное исследование, ПК – проспективное когортное исследование, NOS – оценка по шкале Ньюкасла-Оттавы (Newcastle-Ottawa Scale).

Были получены следующие результаты:

- Высокий риск систематической ошибки (5 баллов и менее) продемонстрировали 2 исследования [102, 131];
- Средний риск систематической ошибки (6-7 баллов) имели 24 исследования [80, 81, 83, 89, 90, 92, 94, 98, 99, 101, 104, 105, 108, 109, 111, 115, 118, 120-122, 127, 129, 135, 136];
- Низкий риск систематической ошибки (8-9 баллов) показали оставшиеся 13 исследований [86-88, 93, 96, 107, 110, 112-114, 117, 119, 132].

## 2.2. Характеристика участников клинического исследования

Исследование состояло из двух этапов: ретроспективного анализа 100 пациентов с сепсисом на фоне воспалительных заболеваний почек (2018–2024 гг.) и проспективного контролируемого наблюдения 60 пациентов и 30 здоровых добровольцев (2024–2026 гг.).

Диагноз сепсиса и септического шока у пациентов ретроспективной когорты был верифицирован путём пересмотра медицинской документации и

сопоставления с критериями Sepsis-3 и актуальных рекомендаций Surviving Sepsis Campaign 2026.

В проспективный этап исследования были включены 60 пациентов и 30 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 77 лет (44,0 [30,75; 64,25] лет).

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от клинического состояния и характера проводимого лечения:

**Первая группа:** пациенты с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом, диагностированным по критериям Sepsis-3 ( $\text{SOFA} \geq 2$  на фоне подтверждённой или вероятной инфекции мочевыводящих путей) и актуальным рекомендациям Surviving Sepsis Campaign 2026 (n=30).

**Вторая группа:** пациенты с воспалительными заболеваниями почек и неосложненным течением инфекции мочевыводящих путей без признаков сепсиса после хирургического лечения мочекаменной болезни (n=30). У пациентов отсутствовали признаки сепсиса по Sepsis-3: клиническая картина ограничивалась локальным воспалением в мочевых путях без признаков гипотензии, гипоперфузии и жизнеугрожающей органной дисфункции.

**Группа контроля:** здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту с основной когортой, без коморбидной патологии (n=30). Исследуемые показатели в группе контроля оценивались однократно с целью определения базового уровня экспрессии гена ИЛ-6 и диапазона физиологической вариабельности показателя.

Для верификации отсутствия скрытых инфекционных, воспалительных и хронических заболеваний почек всем участникам контрольной группы проводился минимальный скрининг: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, С-реактивный белок, глюкоза), ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей. При выявлении отклонений от референсных значений участник в группу контроля не включался. Процесс распределения пациентов по группам представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Диаграмма распределения пациентов по группам

Распределение участников по группам было равномерным и соответствовало дизайну исследования. Демографические характеристики выборки представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Демографическая характеристика исследуемых пациентов

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

На основании анализа медицинской документации и в соответствии со специально разработанной универсальной картой индивидуального обследования

больного с воспалительным заболеванием почек, осложненным сепсисом и/или септическим шоком, выделены показатели острой воспалительной эндотоксемии (общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок), предикторов генерализации воспалительного ответа (прокальцитонин, экспрессия гена интерлейкина-6). Сравнительное изучение в первой группе проводили до начала интенсивной терапии, на первые сутки интенсивной терапии ( $24 \pm 6$  ч от начала), на третьи сутки интенсивной терапии ( $72 \pm 6$  ч от начала) и на седьмые сутки ( $168 \pm 12$  ч от начала). У пациентов второй группы заборы проводились в те же временные интервалы, привязанные к моменту оперативного вмешательства. Определение экспрессии гена ИЛ-6 проводилось на всех четырёх этапах исследования. Этапы исследования подробнее представлены в разделе 2.3.).

#### **Критерии включения:**

- возраст 18–80 лет;
- воспалительное заболевание почек;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании

#### **Критерии исключения:**

- полная обструкция мочевыводящих путей;
- беременность и лактация;
- больные с первичной сердечной недостаточностью;
- пациенты, получающие системную глюкокортикоидную терапию на момент включения;
- пациенты с активными аутоиммунными и ревматологическими заболеваниями;
- ВИЧ-инфицированные пациенты;
- пациенты на иной иммуносупрессивной терапии;
- пациенты, получавшие системную антибактериальную терапию более 24 часов до первого забора крови.

Пациенты с полной обструкцией мочевыводящих путей исключались из исследования с целью обеспечения стандартизации протокола забора

биоматериала, поскольку при данном состоянии первичным лечебным мероприятием является экстренная декомпрессия (чрескожная нефростомия, стентирование мочеточника), что нарушает сопоставимость временных точек забора крови относительно старта интенсивной терапии. Исследование указанных критериев включения и исключения позволило минимизировать влияние тяжёлой коморбидной патологии на изучаемые биомаркеры, однако следует учитывать, что полученные результаты могут иметь ограниченную экстраполяцию на популяцию пациентов с выраженной коморбидностью. Это обстоятельство подлежит учёту при обсуждении ограничений исследования.

Причиной сепсиса служили острый гнойный пиелонефрит, острый калькулезный пиелонефрит, абсцессы и карбункулы почек, паранефрит, инфицированный гидронефроз.

Степень выраженности множественной органной дисфункции оценивалась по шкале SOFA.

Вид уронефрологической патологии определяли согласно Российским клиническим рекомендациям «Урология. Российские клинические рекомендации», 2023. Диагностика острого почечного повреждения проводилась на основании критериев Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2024).

Критерии сепсиса и септического шока установлены согласно международным критериям сепсиса и септического шока Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) с учётом положений актуальных рекомендаций Surviving Sepsis Campaign 2026.

### **2.3. Характеристика этапов исследования**

В ходе исследования был выполнен ретроспективный анализ медицинской документации 100 пациентов с осложнёнными воспалительными заболеваниями почек, проходивших лечение в Клинике урологии и нефрологии УКБ №1 им. С.Р. Миротворцева в период с 2018 по 2024 год. Была установлена частота развития

сепсиса, септического шока и множественной органной дисфункции, определены тяжесть и длительность их течения, выполнена оценка результатов клинико-лабораторно-инструментального обследования пациентов, эффективности интенсивной терапии. В ретроспективной выборке определение мРНК ИЛ-6 не проводилось, анализ ограничивался клинико-лабораторными и инструментальными данными, без выполнения молекулярно-генетических исследований.

Данные ретроспективного этапа полностью обеспечивают решение задач 1 и 2 (оценка частоты сепсиса, септического шока и СМОД; анализ влияния сроков диагностики на исходы).

Проспективный этап включал 60 пациентов с воспалительными заболеваниями почек (30 с сепсисом и 30 без сепсиса) и 30 здоровых добровольцев. Основной задачей проспективного этапа являлось изучение экспрессии гена ИЛ-6, её динамики на этапах интенсивной терапии, взаимосвязи с клинико-лабораторными маркерами и тяжестью органной дисфункции.

Проспективный этап направлен на решение задач 3-5: изучение экспрессии гена ИЛ-6, её динамики на этапах интенсивной терапии, взаимосвязи с клинико-лабораторными маркерами и тяжестью органной дисфункции и подготовку данных для интегрального прогностического индекса.

Дизайн проспективного исследования предусматривал последовательное выполнение четырех этапов мониторинга с оценкой первичной и вторичных конечных точек:

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 ( $24 \pm 6$  ч от начала), первые сутки послеоперационного периода у пациентов 2-й группы.

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

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

Каждый этап исследования предполагал оценку клинико-лабораторных показателей и динамики состояния пациентов:

1. Неинвазивный мониторинг гемодинамических показателей:

- Пульсоксиметрия;
- Измерение артериального давления;
- ЭКГ в трех отведениях.

2. Ежедневный забор биоматериала для лабораторных исследований:

- Общеклинический анализ крови;
- Биохимическое исследование крови (общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, прокальцитонин, С-реактивный белок, лактат, калий, натрий, хлор);
- Анализ системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, протромбиновое время, фибриноген);
- Оценка кислотно-основного и газового состава крови;
- Общий и биохимический анализ мочи (креатинин, мочевины мочи).

В рамках протокола исследования двукратный ежедневный забор крови (в 6:00 и 18:00) строго регламентировался для определения газового состава крови, лактата и основных электролитов. Прокальцитонин, С-реактивный белок, развернутая биохимия и коагулограмма выполнялись однократно в сутки (в 6:00) или по клиническим показаниям в соответствии со стандартами отделения реанимации. Забор крови для определения экспрессии гена ИЛ-6 проводился на I, II, III и IV этапах исследования (указаны выше).

3. Ежедневная оценка тяжести критического состояния и органной дисфункции с использованием интегральной шкалы SOFA.

На первом этапе исследования выполнялся анализ стандартных клинико-лабораторных и инструментальных показателей, представленных в первичной медицинской документации пациентов. В процессе первичного осмотра и детализации анамнеза проводилась оценка соматического статуса пациентов с

уточнением наличия коморбидной патологии (хронических заболеваний респираторной и сердечно-сосудистой систем, декомпенсированного сахарного диабета, онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, иной иммуносупрессии) и отягощенного аллергологического анамнеза.

После подтверждения соответствия потенциальных участников исследования установленным критериям включения осуществлялась процедура информационного взаимодействия с пациентами. Она включала детальное разъяснение всех аспектов исследовательской деятельности, изложение прав и гарантий участников исследования. В завершение подписывалось добровольное информированное согласие, форма и содержание которого получили предварительное одобрение локального этического комитета.

В каждой из групп оценивались первичные и вторичные конечные точки. Первичной конечной точкой являлось тяжёлое течение сепсиса (композитный критерий: развитие септического шока и/или летальный исход в период госпитализации). Каждая компонента композитной конечной точки анализировалась отдельно. Первичная конечная точка оценивалась только для пациентов первой группы (с сепсисом). Ко вторичным конечным точкам относились продолжительность пребывания в ОРИТ (оценивалась только в 1-й группе), выраженность и динамика органной дисфункции (оценивались только в 1-й группе), динамика лабораторных маркеров воспаления (лейкоциты, ЛИИ, С-реактивный белок, прокальцитонин, экспрессия гена ИЛ-6).

## **2.4. Характеристика методов исследования**

Комплексное клиническое обследование проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава РФ по инфекциям мочевыводящих путей и сепсису у взрослых.

В ходе исследования были сформированы следующие группы показателей:

**Первая группа** показателей отражает генерализацию воспалительного процесса. Экспрессия гена ИЛ-6 индуцируется на ранних этапах в ответ на антигенную стимуляцию и, в связи с этим, представляет интерес как

молекулярный маркер ранних системных воспалительных изменений. Дополнительно определялась концентрация прокальцитонина в сыворотке крови как используемого в клинической практике биомаркера бактериальной инфекции, который в настоящем исследовании рассматривается как дополнительный показатель динамики воспалительного ответа, а не как самостоятельный критерий начала антибактериальной терапии.

Экспрессию гена ИЛ 6 определяли у всех пациентов 1-й и 2-й групп на этапах I-IV (см. раздел 2.2), в контрольной группе – однократно.

**Вторая группа** показателей демонстрирует выраженность острого воспалительного ответа и эндотоксемии и включает клинико-лабораторные параметры (температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, общее количество лейкоцитов), интегральные индексы (лейкоцитарный индекс интоксикации), уровень С-реактивного белка. Из этой группы для прогностического анализа использовали общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации и С-реактивный белок, остальные показатели учитывались для клинико-описательной характеристики выборки.

ЛИИ рассчитывался по формуле Кальф-Калифа:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(\text{СЯ} + 2 \cdot \text{ПЯ} + 3 \cdot \text{Ю} + 4 \cdot \text{МЦ}) \cdot (\text{ПЛ} - 1)}{(\text{М} + \text{Л}) \cdot (\text{Э} + 1)}$$
, где СЯ – сегментоядерные нейтрофилы, ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы, Ю – юные нейтрофилы, МЦ – миелоциты, ПЛ – плазмоциты, М – моноциты, Л – лимфоциты, Э – эозинофилы.

**Третья группа** показателей характеризует степень выраженности органной дисфункции и тяжести критического состояния по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): индекс оксигенации, уровень тромбоцитов, билирубина, креатинина, наличие и степень гипотензии и инотропной поддержки, уровень сознания по шкале ком Глазго.

Забор венозной крови для общеклинического анализа крови осуществлялся в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой, для биохимического анализа крови – в пробирку с диоксидом кремния, для анализа системы гемостаза – в пробирку с цитратом натрия, для исследования кислотно-основного состояния и

газового состояния крови – в шприцы, содержащие литий-гепарин, сбалансированный по кальцию.

Исследование экспрессии гена интерлейкина-6 проводилось на базе Научно-производственного и образовательного центра молекулярно-генетических и клеточных технологий СГМУ им. В.И. Разумовского. Из экспериментальных и контрольных образцов крови выделялась суммарная РНК в ПЦР-боксе UVC/T-AR (Bioscan, Латвия). Проведены химический синтез олигонуклеотидных праймеров (синтезатор «БИОССЕТ» ASM-800ЕТ, Россия), валидация тест-систем и оптимизация параметров термоциклирования. Количественную ОТ-ПЦР с флуориметрической регистрацией в режиме реального времени выполняли на амплификаторе CFX96, Bio-Rad (США). Каждую реакцию повторяли в двух аналитических повторах.

Расчёт относительного уровня экспрессии проводили методом  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  (метод Ливака и Шмиттгена). Результаты нормализованы по референсному гену АСТВ; стабильность его экспрессии в данной когорте подтверждена пилотным анализом.  $\Delta\Delta C_t$  рассчитывали как  $\Delta\Delta C_t = \Delta C_t(\text{исследуемой группы}) - \Delta C_t(\text{группы контроля})$ , где  $\Delta C_t = C_t(\text{ИЛ-6}) - C_t(\text{АСТВ})$ .

Протокол соответствовал базовым требованиям MIQE: оценка качества и целостности РНК, контроль ингибиторов, проверка эффективности амплификации, анализ кривых плавления. Использование одного референсного гена является потенциальным ограничением (MIQE рекомендует  $\geq 2$ ), однако предварительная верификация стабильности АСТВ делает подход методологически приемлемым. Данное ограничение учитывается при интерпретации результатов (раздел «Ограничения исследования»).

Результаты количественного определения экспрессии гена ИЛ-6 не были доступны лечащим врачам в режиме реального времени и не использовались для принятия решений о стандартной интенсивной терапии, антибактериальной терапии или назначении экстракорпоральных методов детоксикации. Анализ взаимосвязи уровня экспрессии гена ИЛ-6 с клиническими исходами проводился ретроспективно, после завершения набора данных, что исключает влияние

изучаемого маркера на лечебную тактику и позволяет избежать систематической ошибки, связанной с циркулярностью («маркер → решение → исход»).

Общеклинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M-series производства Boule Medical A.B. (Швеция). В ходе исследования определялись следующие параметры: количество эритроцитов (в  $10^{12}/л$ ), лейкоцитов и тромбоцитов (в  $10^9/л$ ), уровень гемоглобина (г/л), а также эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC, RDW). Для определения лейкоцитарной формулы использовался метод микроскопии мазков крови, окрашенных по методу Романовского-Гимзе. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) измерялась унифицированным микрометодом с использованием аппарата Панченкова (мм/ч).

Анализ биохимических показателей крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUI CS-300B (DIRUI Industrial Co., Ltd, Китай). В сыворотке крови определялись следующие показатели: билирубин общий (мкмоль/л), билирубин прямой (мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ, Ед/л), мочевины (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), глюкоза (ммоль/л), белок общий (г/л), альбумин (г/л), прокальцитонин (ПКТ, нг/мл), С-реактивный белок (СРБ, мг/л), лактат (ммоль/л), калий ( $K^+$ , ммоль/л), натрий ( $Na^+$ , ммоль/л), кальций ( $Ca^{++}$ , ммоль/л), хлор ( $Cl^-$ , ммоль/л). В моче исследовались мочевины (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л).

Оценка параметров газового состава крови, а также показателей кислотно-основного состояния проводилась на анализаторе Ciba Corning 238 ph/blood gas analyzer (Ciba Corning Diagnostics Corp, Германия) с определением ключевых показателей: pH крови, парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ), парциального давления углекислого газа ( $PaCO_2$ ), концентрации стандартного бикарбоната (SB), актуального бикарбоната (AB), буферных оснований (BB), дефицита оснований (BE), насыщения крови кислородом ( $SaO_2$ ).

Неинвазивный мониторинг гемодинамических показателей осуществлялся по данным артериального давления систолического ( $АД_{сисст}$ ), диастолического ( $АД_{диаст}$ ), среднего ( $АД_{сред}$ ), пульсоксиметрии, частоты сердечных сокращений

(ЧСС), ЭКГ в трех отведениях, регистрируемых с помощью монитора витальных функций VP-1200 (Votem, Южная Корея).

Измерение температуры пациента проводилось аксилярным методом с использованием ртутного термометра. Измерения проводились каждые 4 часа с экспозицией 10 минут. Такой режим мониторинга обеспечил отслеживание суточных колебаний температуры и своевременное выявление возможных отклонений.

## 2.5. Интенсивная терапия

Интенсивная терапия проводилась в соответствии с действующими клиническими протоколами и нормативными документами Министерства здравоохранения РФ (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1111н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «анестезиология и реаниматология», Приказ Минздрава России от 12.11.2012 № 907н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «урология», Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»), клиническими рекомендациями «Сепсис у взрослых» (2024), «Острый пиелонефрит» (2023), «Инфекции мочевыводящих путей» (2023), «Мочекаменная болезнь. Диагностика и лечение» (2023), международными протоколами KDIGO по острым повреждениям почек (2024), современными критериями диагностики сепсиса, принятыми Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) в рамках консенсуса Sepsis-3.

Все терапевтические вмешательства соответствовали установленным стандартам диагностики и лечения инфекций мочевыводящих путей и сепсиса у взрослых пациентов:

– санация первичного очага инфекции и устранение обструкции мочевыводящих путей (чрескожное дренирование, чрескожная пункционная нефростомия, декапсуляция с иссечением карбункулов или абсцессов, нефрэктомия в зависимости от распространенности процесса);

- антибактериальная терапия согласно современным протоколам: эмпирическая – начало в первые часы до выявления возбудителя, рациональная – согласно профилю чувствительности возбудителя инфекции. При отсутствии клинико-лабораторного улучшения в течение первых 24-48 часов либо при нарастании признаков системного воспалительного ответа и органной дисфункции выполнялась эскалация антибактериальной терапии: пересматривалась исходная схема, проводилась смена или усиление антибиотиков с переходом на препараты более широкого спектра действия, использование резервных средств и/или комбинаций препаратов с учётом локальных данных об антибиотикорезистентности и предварительных результатов микробиологического исследования. Дезэскалация антибактериальной терапии осуществлялась после стабилизации состояния и получения данных о чувствительности возбудителя;
- инфузионная терапия с использованием сбалансированных кристаллоидных растворов не более 20 мл/кг массы тела, инфузии альбумина с целью поддержания коллоидно-осмотического давления;
- трансфузионная терапия - согласно показаниям, при решении о трансфузии эритроцитарной массы опирались на измерение концентрации гемоглобина (менее 70-80 г/л), уровень гематокрита (ниже 0,25 при наличии циркуляторных нарушений), свежезамороженной плазмы – признаки ДВС-синдрома;
- респираторная терапия по концепции безопасной искусственной вентиляции легких;
- инотропная поддержка – раннее начало инфузии норадреналина с титрацией дозы до достижения целевого срАД  $\geq 65$  мм рт. ст., при необходимости в комбинации с адреналином;
- профилактика тромбоэмболических осложнений (эластическая компрессия нижних конечностей, подкожные инъекции нефракционированного гепарина);
- применение ингибиторов протонной помпы для профилактики стрессорных эрозий и язв желудочно-кишечного тракта;

– нутритивная поддержка согласно рекомендациям Европейского Общества Клинического Питания и Метаболизма (ESPEN) из расчета 30-40 ккал/кг, энтеральное питание («Фрезубин» (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Германия)) осуществлялось через назогастральный зонд при отсутствии хирургических противопоказаний, при наличии противопоказаний к энтеральному питанию – парентеральное питание - Кабивен центральный (Fresenius Kabi AB, Швеция) 40 мл/кг/сут.

Перевод пациентов на ИВЛ осуществлялся по общепринятым клиническим и биохимическим критериям. Больные, нуждающиеся в протезировании функции внешнего дыхания, находились в условиях аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме принудительной вентиляции. При положительной динамике больные переводились на вспомогательные режимы вентиляции согласно международным критериям сепсиса и септического шока Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

С целью уменьшения выраженности системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации, а также в качестве заместительной почечной терапии у части пациентов 1-й группы применялась экстракорпоральная гемокоррекция на аппарате Prismaflex с использованием одноразовых сетов oXiris SET4 (Baxter International Inc., США) в режиме непрерывной вено-венозной гемодиафильтрации (CVVHDF). Показания к назначению эфферентной терапии определялись клинико-лабораторными критериями в соответствии с действующими рекомендациями: нарастающая потребность в вазопрессорах, стойкая гиперлактатемия, олигурия, высокий уровень ПКТ (более 10 нг/мл), а также клинические признаки септического шока. Результаты определения экспрессии гена ИЛ-6 не были доступны лечащим врачам в режиме реального времени и не использовались для принятия решения о начале ЭКМД. Установлено, что пациенты, которым проводилась непрерывная вено-венозная гемодиафильтрация, характеризовались наиболее высокими значениями

экспрессии гена ИЛ-6, однако данный факт является ретроспективно выявленной ассоциацией, а не критерием отбора.

Перфузия субститута осуществлялась из расчёта 30-40 мл/кг/ч, скорость кровотока – 100-180 мл/мин, потока диализата – от 1000 до 2500 мл/ч. В качестве замещающего раствора использовали PrismaSol 4 (Bieffe Medital S.P.A., Италия), в качестве диализата – Prismocal B22 (Bieffe Medital S.P.A., Италия).

Системная гепариновая антикоагуляция со встроенным шприцевым насосом: гепарин вводили болюсно в дозе 2000-5000 ЕД с последующей постоянной инфузией по 500-2000 ЕД/ч под контролем АЧТВ каждые 3 часа во время проведения процедуры (целевой уровень АЧТВ – 60-80 с). При наличии гиперчувствительности к гепарину применялась регионарная цитратная антикоагуляция с использованием раствора Prismocitrate 18/0 (Bieffe Medital S.P.A., Италия) с поддержанием уровня цитрата 3–5 ммоль/л, ионизированного кальция 0,35–0,5 ммоль/л, в системном кровотоке – около 1 ммоль/л. При использовании цитрата натрия во время продлённой вено-венозной гемодиализации каждые 2 часа контролировались общий и ионизированный кальций, а также кислотно-основное состояние.

Основные принципы интенсивной терапии были унифицированы протоколом исследования и локальными клиническими рекомендациями; вариации в схемах антибактериальной терапии, режимах искусственной вентиляции лёгких и применении экстракорпоральных методов детоксикации соответствовали клиническим показаниям и фиксировались в базе данных.

## **2.6. Методы статистического анализа**

Статистический анализ выполняли в соответствии с принципами доказательной медицины. Все собранные данные были структурированы и внесены в электронную базу данных, созданную в программе Microsoft Office Excel 2016.

При планировании исследования предполагалось, что частота тяжёлого течения сепсиса (первичная конечная точка) у пациентов с осложнёнными воспалительными заболеваниями почек составит порядка 15-20 %. Для ROC-

анализа с ожидаемой площадью под кривой (AUC) не менее 0,75-0,80 при уровне значимости  $\alpha=0,05$  и целевой мощности  $(1-\beta) = 0,80$  расчётный объём выборки должен составлять не менее 250-300 пациентов (при этом число событий тяжёлого течения – не менее 40-60).

Фактический объём проспективной выборки (90 участников клинического исследования) не достигает теоретически оптимального для построения окончательной, клинически внедряемой прогностической модели, поэтому полученная модель рассматривается как предварительная и гипотезообразующая, требующая внешней валидации на расширенных независимых выборках.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета SPSS Statistics 27.0.1 (IBM, США). На этапе предварительного анализа выполнялась проверка распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка.

В проспективной части большинство количественных признаков имели асимметричное распределение и выбросы (преимущественно в 1-й группе), поэтому во всех группах данные описывали как 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) использовали критерий Фридмана, парные сравнения между этапами – критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони.

В ретроспективной части при нормальном распределении межгрупповые сравнения выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с post-hoc тестом Тьюки, а анализ повторных измерений – с помощью ANOVA с повторными измерениями. При отсутствии значимых отклонений от нормального распределения количественные данные описаны как  $M \pm SD$ , в сводных таблицах данные дополнительно приведены как медиана и межквартильный интервал.

Пропущенные значения количественных признаков не восстанавливались; анализ проводился по полным наблюдениям. Выбросы идентифицировали

визуально (ящики с усами) и методом z-оценок; при их наличии применяли непараметрические методы без исключения значений.

Качественные признаки (летальность, частота применения вазопрессоров, ИВЛ, гемодиализации, доля пациентов с ранним и поздним началом антибактериальной терапии) сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера при ожидаемых частотах менее 5. Для относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) рассчитывали 95 % доверительные интервалы. Связь порога экспрессии мРНК ИЛ-6 ( $>3,0$  отн. ед.) с органной дисфункцией ( $\text{SOFA} \geq 8$  баллов) оценивали по таблицам сопряжённости  $2 \times 2$  с точным критерием Фишера.

Корреляционный анализ взаимосвязей между маркерами воспаления (лейкоциты, ЛИИ, СРБ, ПКТ), экспрессией гена ИЛ-6 и баллами SOFA оценивали с помощью рангового коэффициента Спирмена (R). Связь считали слабой при  $|R| < 0,3$ , умеренной при  $0,3 \leq |R| < 0,5$ , сильной при  $|R| \geq 0,5$ .

Прогностическую значимость показателей (лейкоциты, ЛИИ, СРБ, ПКТ, экспрессия ИЛ-6, баллы SOFA) в отношении тяжёлого течения сепсиса и неблагоприятного исхода оценивали методом ROC-анализа. Рассчитывали AUC с 95 % ДИ, оптимальное пороговое значение — по критерию Юдена с последующим представлением чувствительности, специфичности и соответствующих абсолютных значений TP/FN/TN/FP, а также положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV, NPV) и отношений правдоподобия ( $\text{LR}^+$  и  $\text{LR}^-$ ). AUC сравнивали по методу Хэнли–Макнила. Интерпретацию AUC проводили по общепринятой шкале: 0,5-0,6 — неудовлетворительная, 0,6-0,7 — низкая, 0,7-0,8 — удовлетворительная, 0,8-0,9 — хорошая, 0,9-1,0 — высокая дискриминационная способность.

На основании ROC-анализа и клинической оценки информативности показателей разработана интегральная прогностическая модель (индекс), включающая несколько клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов. С учётом небольшого объёма выборки в модель включены параметры, отобранные по клинической значимости и результатам ROC-анализа.

Прогностический индекс формировался как сумма баллов, присвоенных каждому предиктору на основе пороговых значений (cut-off), определённых по ROC-кривым. Ввиду отсутствия построения регрессионной модели калибровка оценивалась методом анализа калибровочной кривой. Валидация модели проведена на дополнительной выборке путём расчёта чувствительности и специфичности.

Во всех случаях критическим уровнем статистической значимости считали  $p < 0,05$ . При выполнении множественных сравнений использовались соответствующие поправки (Бонферрони).

## ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика и особенности течения септических осложнений

Для описания общей тенденции в тексте используются среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), для статистического анализа и в таблицах приведены медиана и межквартильный размах –  $Me (QL; QU)$ .

Частота сепсиса среди пациентов с воспалительными заболеваниями почек составляла 18,6 % в среднем за период 2018–2024 гг. (100 случаев сепсиса из 537 госпитализаций), при этом септический шок регистрировался у 41 % пациентов с сепсисом.

На момент поступления у большинства пациентов выявлены нарушения системной гемодинамики и признаки генерализации воспаления. Среднее артериальное давление снижалось до  $73,3 \pm 4,2$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений составляла  $106,6 \pm 13,8$  уд/мин, температура тела –  $38,7 \pm 0,6$  °C. Тяжесть состояния по шкале SOFA достигала  $10,2 \pm 2,7$  балла, что указывает на наличие множественной органной дисфункции уже на этапе госпитализации.

Лабораторные данные свидетельствовали об активации воспаления и интоксикации: повышение уровня лейкоцитов до  $17,7 \pm 7,3 \times 10^9$ /л, лейкоцитарного индекса интоксикации до  $8,2 \pm 1,4$  абс. ед., С-реактивного белка до  $119,4 \pm 39,7$  мг/л и прокальцитонина до  $7,0 \pm 2,8$  нг/мл.

Ко II этапу (1-е сутки) отмечалось достоверное повышение среднего артериального давления и снижение частоты сердечных сокращений и температуры тела по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ). К III–IV этапам (3-и – 7-е сутки) последовательно снижались баллы шкалы SOFA, лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации, уровни С-реактивного белка и прокальцитонина ( $p < 0,05$ ), что отражало эффективность проведённого лечения у большей части пациентов. Динамика перечисленных показателей на всех этапах исследования представлена в таблице 3.

Анализ динамики до IV этапа выполнен в подгруппе пациентов, доживших до 7-х суток ( $n = 89$ ), что следует учитывать как возможное проявление эффекта выжившего (survivor bias).

Таблица 3 – Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов ретроспективной группы на этапах исследования

| Показатель                      | I этап                  | II этап                  | III этап                 | IV этап                 |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| АД <sub>сред</sub> , мм рт. ст. | 74,0<br>(69,0; 80,0)    | 92,0*<br>(77,0; 98,0)    | 91,0<br>(82,0; 97,5)     | 92,0<br>(83,0; 98,0)    |
| ЧСС, уд/мин                     | 108,5<br>(100,0; 119,0) | 95,5*<br>(80,0; 108,0)   | 89,5*<br>(76,5; 96,0)    | 87,0<br>(75,0; 96,5)    |
| SOFA, баллы                     | 9,0<br>(7,0; 11,0)      | 10,0<br>(8,0; 12,0)      | 7,0*<br>(5,0; 9,0)       | 4,0*<br>(3,0; 6,0)      |
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$      | 17,9<br>(4,68; 24,78)   | 19,0<br>(10,7; 29,5)     | 16,7<br>(7,9; 23,0)      | 11,0*<br>(6,8; 14,6)    |
| ЛИИ, абс. ед.                   | 7,5<br>(6,2; 8,8)       | 8,1<br>(7,2; 9,3)        | 5,2*<br>(4,1; 6,3)       | 3,2*<br>(2,4; 4,1)      |
| СРБ, мг/л                       | 134,7<br>(100,5; 195,1) | 143,5<br>(103,25; 179,8) | 93,6*<br>(75,95; 140,95) | 63,45*<br>(37,2; 105,3) |
| ПКТ, нг/мл                      | 7,5<br>(2,0; 10,0)      | 8,0<br>(4,25; 10,0)      | 5,0*<br>(4,3; 10,0)      | 3,5*<br>(2,0; 5,0)      |

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. В тексте главы для этой же когорты показатели дополнительно описываются как  $M \pm SD$  для наглядности. Звёздочкой (\*) отмечены значения, статистически отличающиеся от I этапа ( $p < 0,05$  по критерию Уилкоксона с поправкой Бонферрони после критерия Фридмана).

Выявлены существенные различия во временных параметрах диагностики и лечения. У 75 пациентов (75 %) признаки сепсиса были распознаны в первые 24–48 часов после поступления, тогда как у 25 пациентов (25 %) диагностика септических состояний запаздывала. Причинами поздней верификации сепсиса являлись неспецифичность и слабая выраженность начальных симптомов, клиническая вариабельность, а также ограниченная информативность стандартных лабораторных тестов на ранних этапах. В ряде случаев (13 пациентов) отсутствовала выраженная лихорадка, у 9 пациентов не было

значимого лейкоцитоза, у 7 отмечалась атипичная динамика общепринятых маркеров воспаления, что объективно затрудняло своевременное распознавание септических состояний и могло приводить к задержке начала этиотропной терапии.

Своевременность антибактериального лечения оказала выраженное влияние на течение и исход заболевания. У 62 пациентов (62 %) этиотропная антибактериальная терапия была начата в течение первых 24 часов после поступления в стационар. В этой подгруппе средняя длительность органной дисфункции составила  $4,1 \pm 1,2$  суток, а выживаемость – 95,16 % (59 из 62 пациентов). У 38 пациентов (38 %), у которых начало терапии задерживалось более чем на 24-36 часов, течение заболевания оказалось более тяжёлым: длительность органной дисфункции увеличивалась до  $7,0 \pm 2,0$  суток, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии достигала  $11,2 \pm 3,9$  суток против  $7,1 \pm 2,5$  суток при раннем начале лечения, а выживаемость снижалась до 79 % (30 из 38 пациентов). У этих пациентов отмечались более выраженные и стойкие изменения С-реактивного белка, прокальцитонина и лейкоцитарного индекса интоксикации, что указывает на большую длительность и интенсивность системного воспалительного ответа при задержке старта антибактериальной терапии.

Проанализирована связь сроков начала антибактериальной терапии с летальностью. У пациентов, получавших этиотропную терапию в первые 24 часа от момента поступления ( $n = 62$ ), летальность составила 4,84 % (3 из 62). При задержке начала лечения более чем на 24-36 часов ( $n = 38$ ) летальность возросла до 21,1 % (8 из 38;  $p < 0,05$ ). Относительный риск летального исхода при позднем начале антибактериальной терапии составил  $RR = 3,77$  (95 % ДИ 1,06–13,44,  $p=0,041$ ).

Следует учитывать, что данный анализ выполнен без многовариантной коррекции по исходной тяжести состояния (шкала SOFA), возрасту и коморбидности, поэтому выявленная ассоциация между задержкой

антибактериальной терапии и летальностью не может трактоваться как причинно-следственная, а носит наблюдательный характер.

Общая выживаемость в ретроспективной выборке составила 89 % (11 % — летальные исходы,  $n = 11$ ). Причиной смерти во всех случаях служила полиорганная недостаточность (сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, печеночная недостаточности, энцефалопатия) на фоне сепсиса. У всех 11 пациентов наблюдалось сочетание дисфункции не менее трёх органных систем. У умерших пациентов чаще наблюдались тяжёлые гемодинамические нарушения, стойкое повышение креатинина, отсутствие динамики С-реактивного белка, прокальцитонина и лейкоцитарного индекса интоксикации.

Тяжесть течения заболевания отражалась также в частоте применения органозамещающих методов. Вазопрессорная поддержка применялась у 41 пациента (41 %). Протезирование функции внешнего дыхания (ИВЛ) потребовалось у 29 пациентов (29 %). Вено-венозная гемодиализация при сепсис-ассоциированном остром почечном повреждении проводилась у 17 пациентов. Среди пациентов, нуждавшихся в эфферентной детоксикации, летальность была наибольшей: 7 из 11 умерших (63,6 %) приходились на эту подгруппу, что связано с тяжестью их состояния.

Следует учитывать, что необходимость в вазопрессорах, ИВЛ и гемодиализации отражает тяжесть органной дисфункции, а не самостоятельное влияние процедур на исход; данные показатели рассматривались в работе как маркеры тяжести состояния, а не как оцениваемые вмешательства.

Ретроспективный анализ показал, что сепсис при воспалительных заболеваниях почек сопровождается выраженной органной дисфункцией, затяжным течением и высокой летальностью. Своевременная диагностика и раннее начало антибактериальной терапии ассоциированы с меньшей длительностью органной дисфункции, лучшей динамикой маркеров воспаления и снижением летальности. Задержка лечения из-за неспецифичности симптомов и ограничений стандартных тестов ассоциировалась с утяжелением состояния и

ростом летальности. Причины установлены на основании экспертной оценки медицинской документации.

Эти данные обосновывают поиск более ранних маркеров генерализации воспаления, что послужило основанием для проспективного этапа исследования — оценки экспрессии гена ИЛ-6 и разработки прогностического индекса.

### **3.2. Анализ структуры коморбидности и клинических показателей у пациентов исследуемых групп проспективной части исследования**

В проспективную часть исследования включены три группы пациентов: 1-я группа (сепсис), 2-я группа (воспалительные заболевания почек без сепсиса) и контрольная группа (здоровые добровольцы). Распределение пациентов по группам соответствовало заранее заданному дизайну (по 30 человек в каждой группе). Группы были сопоставимы по возрасту и полу ( $p > 0,05$  при попарных сравнениях). Вторая группа рассматривалась как клиническая модель локализованного воспаления без сепсиса, что позволяло сопоставлять динамику маркеров при ограниченном и генерализованном процессе. В течение периода наблюдения во 2-й группе признаков сепсиса по критериям Sepsis-3 не зарегистрировано.

Сопутствующая патология выявлена у 38,3 % пациентов первой и второй групп ( $n = 23$ ). Структура коморбидности включала: артериальную гипертензию — у 7 (30,4%) пациентов, ишемическую болезнь сердца — у 4 (17,4%) пациентов, ожирение — у 3 (13,0%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 3 (13,0%) пациентов, хроническую болезнь почек — у 2 (8,7%) пациентов; у 4 (17,4%) пациентов отмечены иные сопутствующие заболевания. Индекс коморбидности Charlson у пациентов 1-й группы составил 4,0 (3,0; 5,0) балла, у пациентов 2-й группы — 2,0 (1,0; 3,0) балла. Наличие сопутствующих заболеваний учитывалось при интерпретации показателей тяжести состояния и при анализе эффективности лечения. Частота коморбидности была выше в 1-й группе (56,7% против 20,0%), что отражает клинические особенности пациентов с сепсисом и учитывалось при интерпретации результатов (раздел «Ограничения»).

Медиана продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии у пациентов 1-й группы составила 5,0 суток (3,75; 8,0). Инвазивная вентиляция лёгких применялась у 8 (26,7 %) пациентов; заместительная почечная терапия – у 5 (16,7 %) пациентов.

Из 30 пациентов 1-й группы летальный исход зафиксирован в одном случае (3,3 %). Пациент умер на 4-е сутки интенсивной терапии: на фоне тяжёлого септического процесса развилась полиорганная недостаточность, не поддававшаяся коррекции. В данном случае имело место сочетание нескольких неблагоприятных факторов — тяжёлая коморбидность, высокая исходная оценка по шкале SOFA и выраженная лабораторная активность воспаления. Этот случай иллюстрирует, что высокая исходная тяжесть по шкале SOFA и выраженная воспалительная активность ассоциируются с неблагоприятным исходом, однако малое число летальных исходов в проспективной когорте ограничивает статистическую оценку прогностической роли отдельных маркеров в отношении летальности.

Для оценки динамики клинического статуса на фоне проводимой терапии был проведён анализ гемодинамических показателей и температурной реакции. Гемодинамические параметры на момент включения в исследование существенно различались между группами. У пациентов контрольной группы и 2-й группы (неосложнённое течение послеоперационного периода) систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, а также частота сердечных сокращений соответствовали физиологическим значениям и укладывались в референсные интервалы.

В то же время у пациентов 1-й группы уже на I этапе (момент госпитализации) регистрировались признаки системной гемодинамической дестабилизации: среднее артериальное давление снижалось до 65,0 (57,17; 74,25) мм рт. ст., частота сердечных сокращений достигала 114,5 (108,0; 122,75) уд/мин, что соответствует картине циркуляторной недостаточности. Исходная тяжесть состояния по шкале SOFA составляла 7,0 (6,0; 9,0) балла. У 50 % пациентов (15 из 30) исходные гемодинамические нарушения соответствовали критериям

септического шока по Sepsis-3 (персистирующая артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки для поддержания среднего АД  $\geq 65$  мм рт.ст. на фоне признаков гипоперфузии).

Динамическое наблюдение (таблица 4) продемонстрировало, что на II этапе (1-е сутки интенсивной терапии) у пациентов 1-й группы на фоне инфузионной терапии и вазопрессорной поддержки отмечалась тенденция к нормализации гемодинамики: среднее артериальное давление повышалось до 86,17 (79,33; 92,83) мм рт. ст. ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем), при сохранении относительно высокой частоты сердечных сокращений (100,5 (95,0; 109,0) уд/мин). На III этапе (3-и сутки) продолжалась стабилизация системной гемодинамики: среднее артериальное давление достоверно повышалось до 91,67 (85,5; 96,67) мм рт. ст., частота сердечных сокращений снижалась до 92,5 (88,0; 97,25) уд/мин ( $p < 0,05$ ), что соответствовало клиническим признакам перехода от выраженного шока к фазе относительной гемодинамической компенсации.

К IV этапу (7-е сутки интенсивной терапии) среднее артериальное давление у пациентов 1-й группы составило 93,33 (86,67; 96,67) мм рт. ст. ( $p > 0,05$  при сравнении с III этапом), то есть оставалось в целевом диапазоне без признаков выраженной гипотензии. Частота сердечных сокращений к этому времени стабилизировалась на уровне 80,0 (69,0; 88,0) уд/мин ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением), что свидетельствовало о купировании тахикардии и снижении компенсаторной нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Температурная кривая также отражала закономерную динамику воспалительного ответа. На исходном этапе у пациентов 1-й группы регистрировалась гипертермия (38,75 (38,2; 39,5) °C), соответствующая активной фазе системного воспаления. К первым суткам интенсивной терапии температура тела снижалась до 37,9 (37,35; 38,425) °C, что, вероятно, связано с уменьшением бактериальной нагрузки и выраженности воспалительной реакции на фоне своевременного начала этиотропного лечения и санации очага инфекции. На 3-и сутки сохранялся субфебрилитет (37,4 (37,175; 37,7) °C), а к 7-м суткам

температура тела практически достигала нормальных показателей (36,9 (36,85; 37,1) °C), что соответствовало стадии разрешения воспалительного процесса.

Параллельно с нормализацией гемодинамических и температурных показателей отмечалось транзитное увеличение SOFA ко 2-м суткам (на фоне стабилизации гемодинамики и перевода части пациентов в более интенсивные режимы поддержки), с последующим выраженным снижением к 3-7-м суткам (подробно в таблице 4 и параграфе 3.4.), что в совокупности отражает адекватность выбранной тактики интенсивной терапии в 1-й группе и демонстрирует клиническую значимость ранней диагностики и своевременного начала лечения.

Таблица 4 – Изменение гемодинамических показателей и показателей органной дисфункции по шкале SOFA у пациентов 1-й группы на этапах исследования

| Показатель                        | I этап                   | II этап                               | III этап                             | IV этап                               |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| АД <sub>сред</sub> ,<br>мм рт.ст. | 65,0<br>(57,17; 74,25)   | 86,17 <sup>ac</sup><br>(79,33; 92,83) | 91,67 <sup>ab</sup><br>(85,5; 96,67) | 93,33 <sup>ab</sup><br>(86,67; 96,67) |
| ЧСС, уд/мин                       | 114,5<br>(108,0; 122,75) | 100,5 <sup>ac</sup><br>(95,0; 109,0)  | 92,5 <sup>ab</sup><br>(88,0; 97,25)  | 80,0 <sup>ab</sup><br>(69,0; 88,0)    |
| Температура<br>тела, °C           | 38,75<br>(38,2; 39,5)    | 37,9 <sup>ac</sup><br>(37,35; 38,425) | 37,4 <sup>ab</sup><br>(37,175; 37,7) | 36,9 <sup>abc</sup><br>(36,85; 37,1)  |
| SOFA, баллы                       | 7,0<br>(6,0; 9,0)        | 9,0 <sup>ac</sup><br>(10,5; 13,25)    | 5,0 <sup>ab</sup><br>(4,0; 6,0)      | 3,0 <sup>abc</sup><br>(2,0; 4,0)      |

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. <sup>^a</sup> p<0,05 – различия по сравнению с I этапом внутри соответствующей группы (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони), <sup>^b</sup> p<0,05 – по сравнению со II этапом; <sup>^c</sup> p<0,05 – по сравнению с III этапом.

### 3.3. Характеристика лабораторных показателей контрольной группы

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых добровольцев. Лабораторные показатели у них соответствовали референсным значениям и характеризовались низкой вариабельностью и распределением, не имеющим существенных отклонений от нормального (по значениям асимметрии и эксцесса, а также результатам критерия Шапиро–Уилка).

Медиана количества лейкоцитов составляла 6,35 (5,25; 7,85)  $\times 10^9/\text{л}$ , доля палочкоядерных нейтрофилов – 1,0 (0; 3) %, лимфоцитов – 30,0 (25; 34) %, моноцитов – 8,0 (6; 9) %. Значения коэффициентов асимметрии и эксцесса для этих показателей находились в пределах, близких к нулю, указывают на отсутствие выраженной асимметрии распределения и подтверждают их приближение к нормальному закону. Такие характеристики отражают нормальное состояние периферической крови без признаков системного воспалительного ответа.

Маркеры воспаления в контрольной группе также находились в пределах физиологической нормы. Медиана уровня С-реактивного белка составляла 2,60 (1,65; 3,65) мг/л, прокальцитонина – 0,02 (0,01; 0,04) нг/мл. Медиана экспрессии гена ИЛ-6 была минимальной – 0,049 (0,03; 0,09) отн. ед., что характерно для отсутствия системной активации провоспалительных цитокинов. Лейкоцитарный индекс интоксикации также соответствовал нормальным значениям и составлял 0,63 (0,42; 1,68) абс. ед. Для данных показателей значения асимметрии и эксцесса также не указывали на наличие «тяжёлых хвостов» распределения или значительного числа выбросов (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика лейкоцитарного состава и воспалительных маркеров у пациентов контрольной группы

| Показатель                                          | Результат          |
|-----------------------------------------------------|--------------------|
| Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 6,35 (5,25; 7,85)  |
| Доля палочкоядерных нейтрофилов, %                  | 1,0 (0; 3)         |
| Доля лимфоцитов, %                                  | 30,0 (25; 34)      |
| Доля моноцитов, %                                   | 8,0 (6; 9)         |
| Лейкоцитарный индекс интоксикации, абс. ед.         | 0,63 (0,42; 1,68)  |
| С-реактивный белок, мг/л                            | 2,60 (1,65; 3,65)  |
| Прокальцитонин, нг/мл                               | 0,02 (0,01; 0,04)  |
| мРНК ИЛ-6, отн. ед.                                 | 0,049 (0,03; 0,09) |

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Таким образом, у всех обследованных лиц показатели укладывались в узкие межквартильные интервалы и не выходили за пределы референсных значений, что позволяет рассматривать данную выборку как репрезентативный контроль для последующего сопоставления с группами пациентов с сепсисом и послеоперационным неосложненным воспалением.

### **3.4. Динамика лабораторных показателей у пациентов 1-й группы на этапах исследования**

Лабораторные показатели у пациентов 1-й группы на момент включения в исследование и в динамике свидетельствовали о генерализации воспалительного ответа и выраженной эндогенной интоксикации при сепсисе. В связи с существенной асимметрией распределений и наличием экстремальных значений для статистической обработки данных использовались непараметрические критерии, для описания – медиана и межквартильные интервалы (QL; QU).

#### **3.4.1. Динамика показателей острого воспалительного ответа у пациентов 1-й группы на этапах исследования**

Уже на I этапе медиана количества лейкоцитов (WBC1, рисунок 3) составляла 15,7 (10,41; 20,99)  $\times 10^9/\text{л}$  при крайне широком диапазоне значений (от 1,31 до 45,36  $\times 10^9/\text{л}$ ), что указывает на наличие выраженного, но неоднородного лейкоцитоза в выборке.

На II этапе (WBC2, рисунок 3) отмечено дальнейшее возрастание медианы лейкоцитов до 21,29 (13,95; 27,95)  $\times 10^9/\text{л}$ , что соответствует максимальной выраженности клеточного компонента генерализованной воспалительной реакции. К III этапу (WBC3, рисунок 3) медиана количества лейкоцитов уменьшилась до 16,92 (12,67; 22,3)  $\times 10^9/\text{л}$ , а к IV этапу (WBC4, рисунок 3) – до 11,12 (8,89; 12,79)  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$  по критерию Фридмана и парным сравнениям

Уилкоксона с поправкой Бонферрони). В целом динамика лейкоцитарной реакции характеризуется пиком на 1-е сутки с последующим трендом к снижению в процессе терапии.

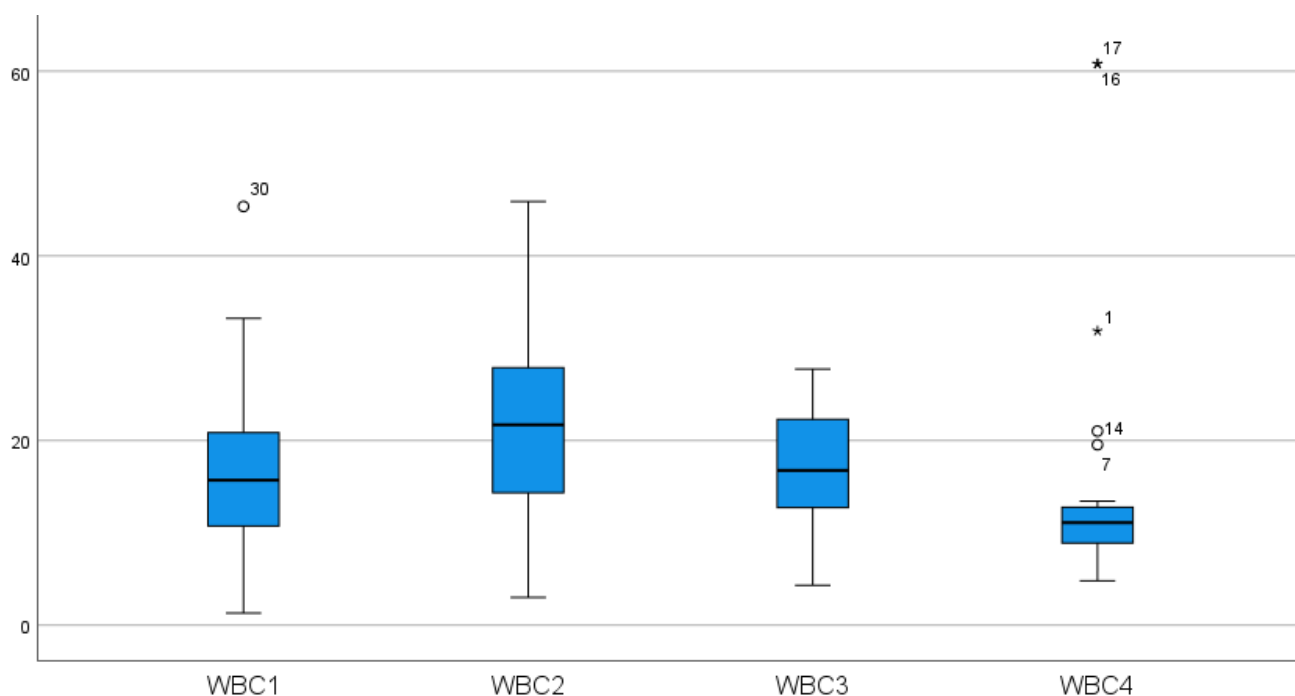


Рисунок 3 – Распределение значений общего количества лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы)

На I этапе процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов составило 10,0 (7,0; 20,0) %. Ко II этапу показатель вырос до 14,0 (8,0; 24,0) %, к III этапу незначительно снизился до 13,0 (4,0; 22,0) %, а к IV этапу опустился до 5,0 (2,0; 10,0) % ( $p < 0,05$ ). Эта динамика соответствует нейтрофильной реакции, типичной для сепсиса: рост доли палочкоядерных форм в острый период с последующим восстановлением лейкоцитарной формулы.

Содержание лимфоцитов на I этапе составляло 11,0 (5,0; 23,0) %, что указывает на лимфопению уже при поступлении. Ко II этапу показатель достоверно снизился до 5,0 (2,0; 12,0) %, затем последовательно увеличивался: до 10,0 (4,0; 20,0) % на III этапе и 13,0 (4,0; 27,0) % на IV этапе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у пациентов 1-й группы наблюдалась лимфопения, характерная для тяжёлого сепсиса, которая носила обратимый характер.

Лейкоцитарный индекс интоксикации во всех точках наблюдения существенно превышал контрольные значения. На I этапе медиана индекса (LII1, рисунок 4) составляла 5,0 (2,29; 11,39) абс. ед., на II этапе (LII2, рисунок 4) – 11,32 (4,05; 16,19) абс. ед., что отражало максимально выраженный интоксикационный синдром в дебюте септического процесса и в первые сутки интенсивной терапии. На III этапе (LII3, рисунок 4) медиана снижалась до 4,45 (1,56; 10,1) абс. ед., а к IV этапу (LII4, рисунок 4) – до 1,77 (0,86; 6,39) абс. ед. ( $p < 0,05$ ).

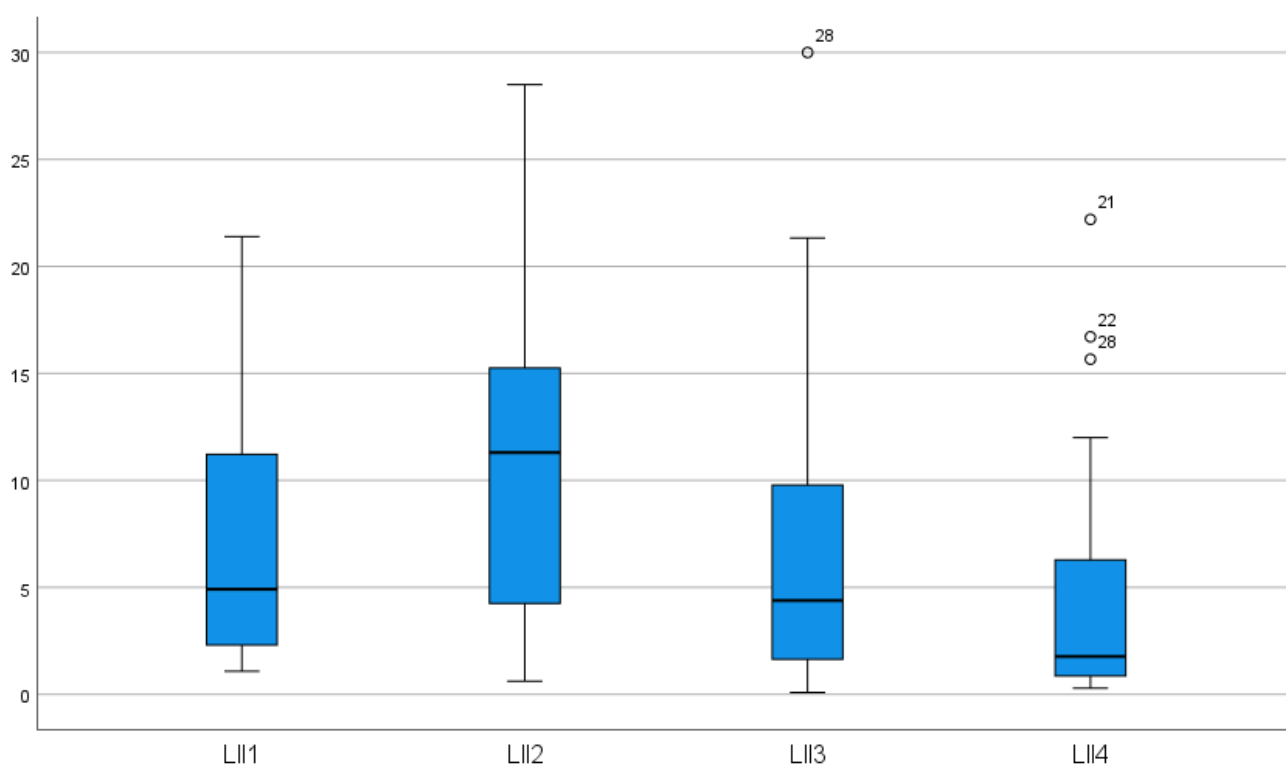


Рисунок 4 – Распределение значений ЛИИ (абс. ед.)  
у пациентов 1-й группы на этапах исследования  
(медиана; межквартильный интервал; выбросы)

С-реактивный белок у пациентов 1-й группы был существенно повышен на всех этапах исследования. На I этапе медиана уровня С-реактивного белка составляла 119,55 (76,5; 184,4) мг/л (CRP1, рисунок 5), на II этапе – 198,85 (165,85; 254,18) мг/л (CRP2, рисунок 5), что соответствует нарастанию острой фазы воспаления в 1-е сутки интенсивной терапии. В дальнейшем отмечалось постепенное снижение концентрации С-реактивного белка: до 106,45 (88,3; 217,21) мг/л на III этапе (CRP3, рисунок 5) и до 55,7 (42,8; 108,5) мг/л на IV этапе

(CRP4, рисунок 5), однако даже к 7-м суткам у значительной части пациентов значения оставались выше референсных ( $p < 0,05$ ).

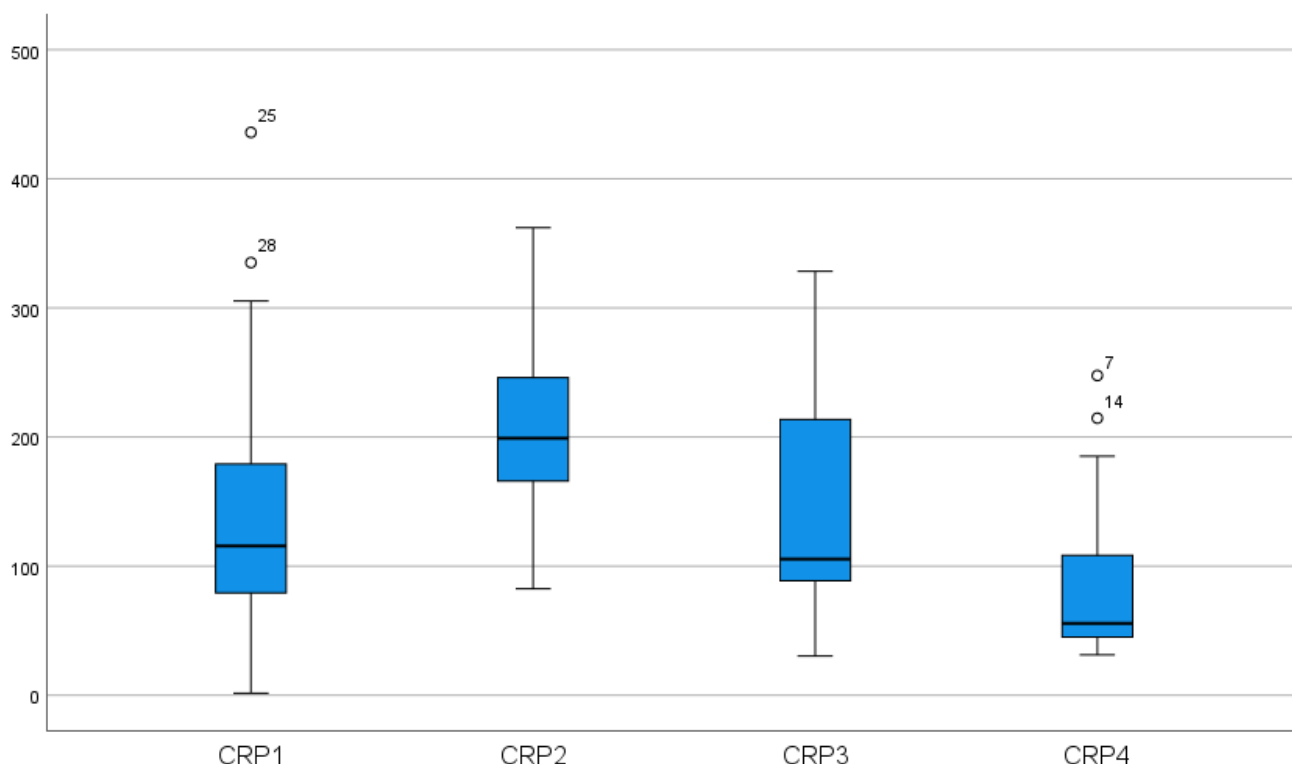


Рисунок 5 – Распределение значений С-реактивного белка (мг/л)  
у пациентов 1-й группы на этапах исследования  
(медиана; межквартильный интервал; выбросы)

Все показатели острого воспалительного ответа (лейкоциты, ЛИИ, СРБ) у пациентов 1-й группы на всех этапах исследования достоверно превышали значения контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.2. Динамика показателей эндотоксемии с позиции тяжести органной дисфункции у пациентов 1-й группы на этапах исследования

Оценка тяжести состояния по шкале SOFA подтвердила наличие выраженной органной дисфункции на всех этапах исследования. На момент госпитализации медиана суммарного балла по шкале SOFA составляла 7,0 (6,0; 9,0) (SOFA1, рисунок 6). На II этапе отмечалось дальнейшее нарастание тяжести до 10,5 (9,0; 13,25) баллов (SOFA2, рисунок 6), что соответствует клинически

наблюдаемому ухудшению в первые сутки, вероятно связанному с изменением системной гемодинамики и высвобождением медиаторов воспаления. В последующие сроки фиксировалась выраженная положительная динамика: к III этапу медиана балла снижалась до 5,0 (4,0; 6,0) (SOFA3, рисунок 6), а к IV этапу (SOFA4, рисунок 6) – до 3,0 (2,0; 4,0) баллов ( $p < 0,05$ ). Такая траектория изменений ассоциируется с клиническим улучшением на фоне проводимой интенсивной терапии у большинства пациентов.

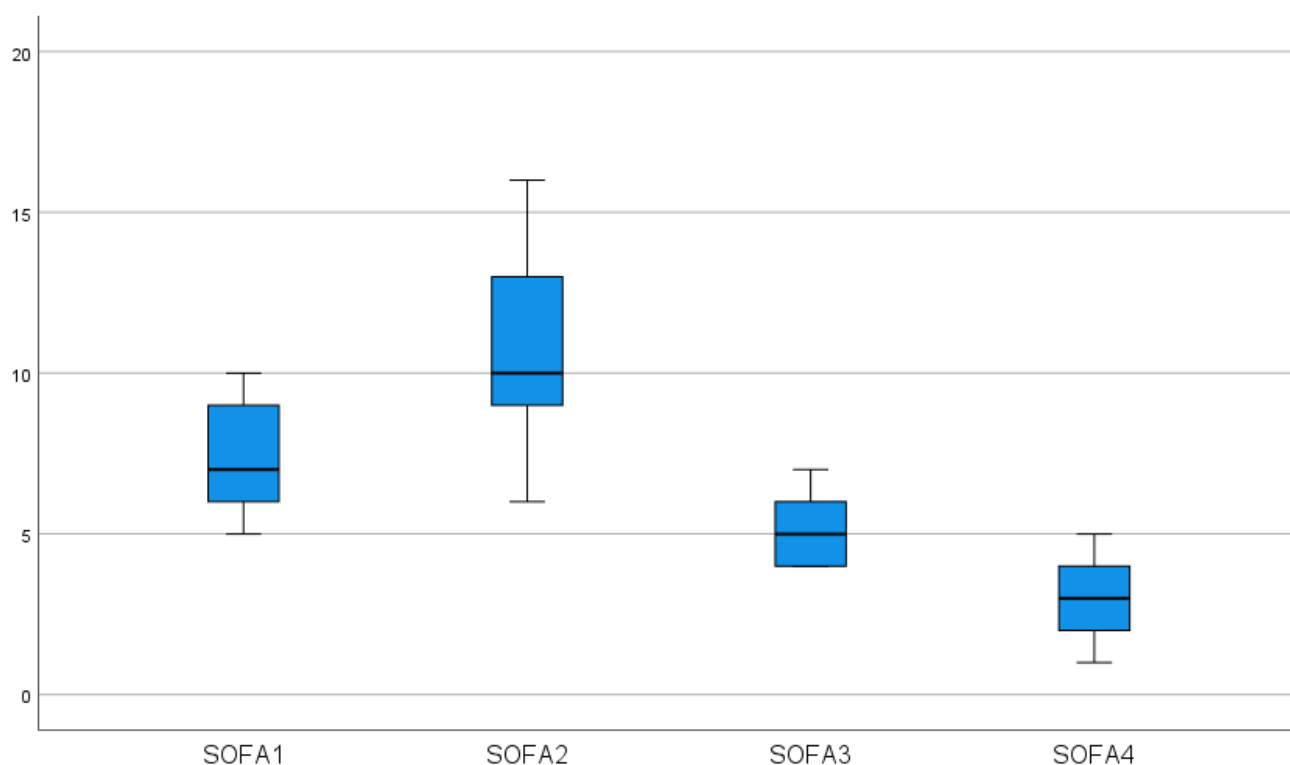


Рисунок 6 – Распределение значений показателя органной дисфункции по шкале SOFA (баллы) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы)

### 3.4.3. Динамика показателей генерализации воспалительного процесса у пациентов 1-й группы на этапах исследования

Прокальцитонин также демонстрировал крайне высокие исходные значения и выраженную динамику. На I этапе (PCT1, рисунок 7) медиана уровня прокальцитонина составляла 5,0 (2,0; 10,29) нг/мл, при колебаниях от 0,26 до 112,0 нг/мл, что указывает на наличие подгруппы пациентов с исходно очень

высокими значениями маркера. На II этапе (PCT2, рисунок 7) фиксировался максимум – 38,7 (10,0; 90,18) нг/мл, что соответствует клинической фазе максимальной генерализации воспалительного процесса в первые сутки интенсивной терапии. К III этапу (PCT3, рисунок 7) медиана прокальцитонина снижалась до 15,38 (10,0; 22,85) нг/мл, а к IV этапу (PCT4, рисунок 7) – до 1,5 (0,5; 3,75) нг/мл, приближаясь к пороговым значениям, используемым для оценки контроля инфекции. Изменения показателя между этапами были статистически значимыми ( $p < 0,05$  по критерию Фридмана и парным сравнениям Уилкоксона с поправкой Бонферрони).

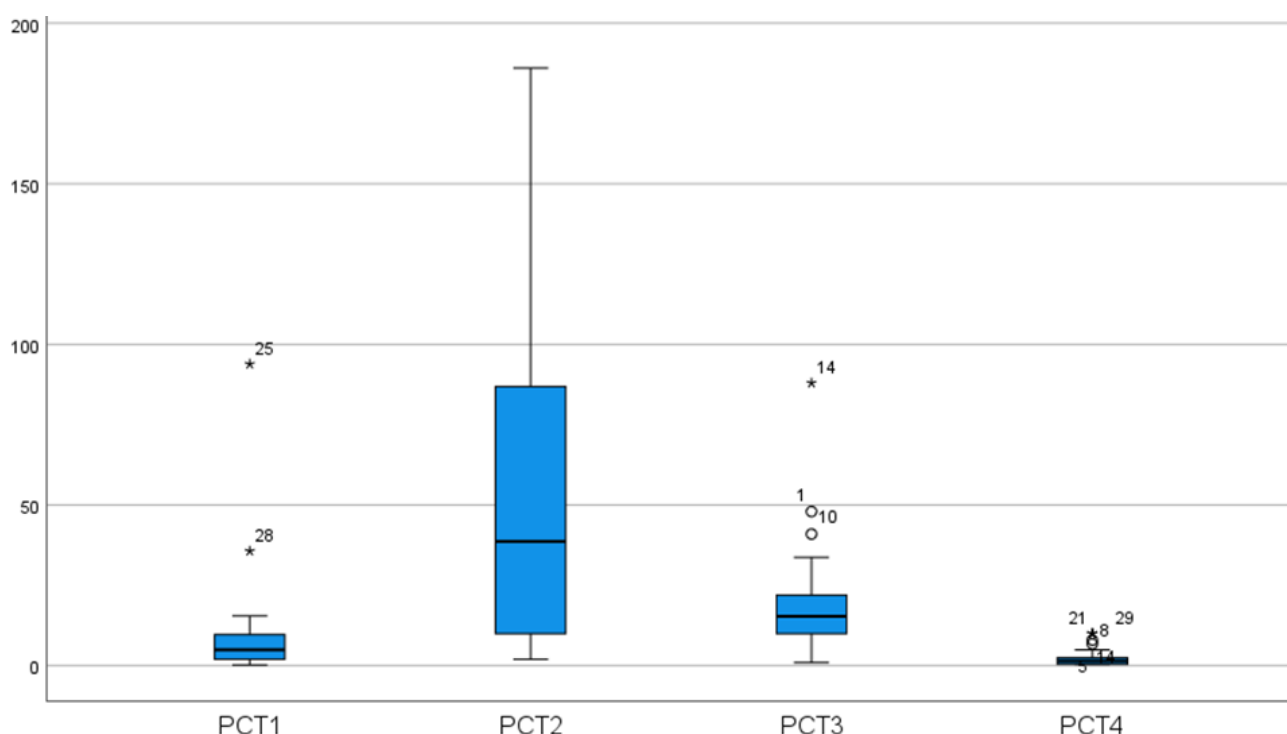


Рисунок 7 – Распределение значений прокальцитонина (нг/мл)  
у пациентов 1-й группы на этапах исследования  
(медиана; межквартильный интервал; выбросы)

Особое значение в контексте настоящего исследования имеет динамика экспрессии гена интерлейкина-6. На I этапе медиана уровня экспрессии гена ИЛ-6 (IL6\_1, рисунок 8) составляла 2,06 (1,58; 2,89) отн. ед. при общем диапазоне значений от 0,0016 до 9,6 отн. ед., что указывает на крайне высокую и гетерогенную активацию провоспалительных цитокинов уже на момент

госпитализации. На II этапе (IL6\_2, рисунок 8) медиана мРНК ИЛ-6 снижалась до 0,87 (0,22; 1,32) отн. ед., на III этапе (IL6\_3, рисунок 8) – до 0,26 (0,05; 0,75) отн. ед., а к IV этапу (IL6\_4, рисунок 8) – до 0,06 (0,03; 0,09) отн. ед. ( $p < 0,05$ ). Таким образом, экспрессия гена ИЛ-6 демонстрирует наиболее высокие значения на самом раннем этапе септического процесса с последующим почти экспоненциальным снижением по мере контроля инфекции и купирования системной воспалительной реакции.

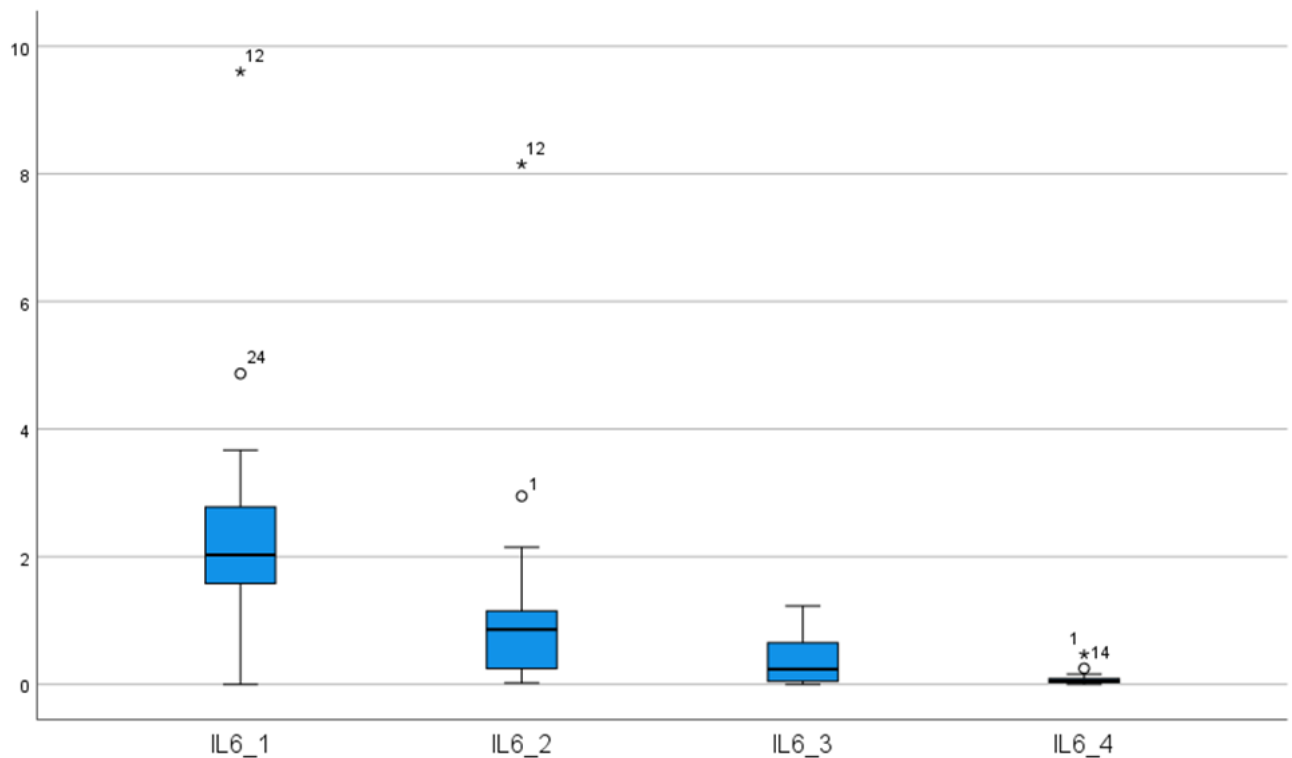


Рисунок 8 – Распределение значений экспрессии гена ИЛ-6 (отн.ед.)  
у пациентов 1-й группы на этапах исследования  
(медиана; межквартильный интервал; выбросы)

Следует подчеркнуть, что на всём протяжении наблюдения распределение значений экспрессии гена ИЛ-6 оставалось резко правосторонне асимметричным, с высоким эксцессом и наличием небольшой подгруппы пациентов, у которых экспрессия сохранялась на относительно высоком уровне даже на более поздних этапах. Это может быть ассоциировано с более тяжёлым и пролонгированным

течением заболевания и подчёркивает значимость мРНК ИЛ-6 как чувствительного маркера неблагоприятного варианта септического процесса.

Далее представлено распределение уровней экспрессии на I этапе в зависимости от степени органной дисфункции по шкале SOFA (рисунок 9).

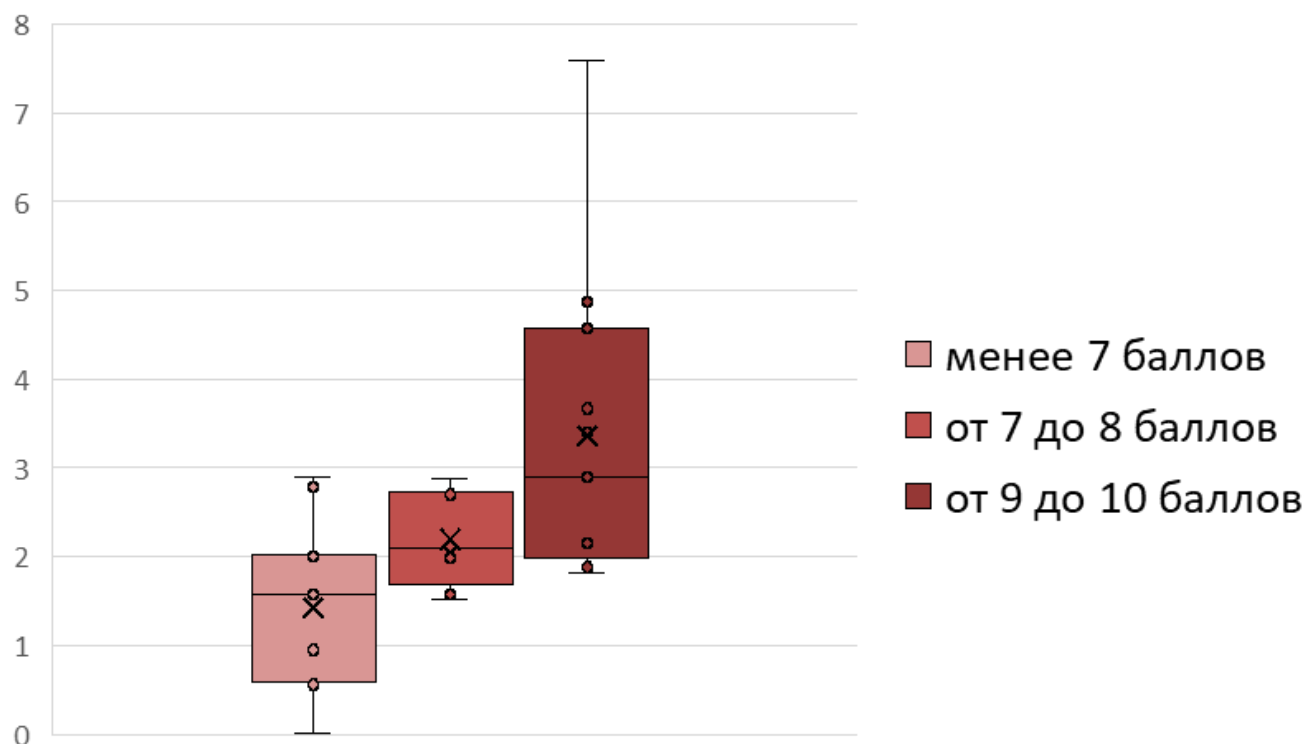


Рисунок 9 – Взаимосвязь мРНК ИЛ-6 и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA

При поступлении уровни экспрессии гена ИЛ-6 распределялись следующим образом: при SOFA < 7 баллов медиана мРНК ИЛ-6 составляла 1,58 отн. ед. (0,65-2,05); при SOFA 8-9 баллов медиана равнялась 2,13 отн. ед. (1,77-2,82); при SOFA 9-10 баллов медиана достигала 2,88 отн. ед. (2,05–4,6). Медианные значения и межквартильные размахи экспрессии гена ИЛ-6 последовательно увеличивались с ростом балла SOFA ( $p < 0,05$ ). В подгруппе с 9-10 баллами отмечалась наибольшая внутригрупповая вариабельность и наличие единичных экстремальных наблюдений.

### **3.5. Динамика лабораторных показателей у пациентов 2-й группы на этапах исследования**

У пациентов с неосложнённым послеоперационным течением после хирургического лечения нефролитиаза лабораторные параметры отражали типичный для операционной травмы кратковременный системный воспалительный ответ без признаков его генерализации. Для всех анализируемых показателей (лейкоциты и лейкоцитарная формула, С-реактивный белок, прокальцитонин, лейкоцитарный индекс интоксикации, экспрессия гена ИЛ-6) была характерна чёткая транзиторная динамика: умеренное повышение с пиком преимущественно на II этапе (1-е послеоперационные сутки) с последующим последовательным снижением значений к III–IV этапам до уровней, близких к контрольным. При этом амплитуда изменений и разброс значений были существенно меньше, чем у пациентов с сепсисом, что подтверждает отсутствие «цитокинового шторма» и органной дисфункции во 2-й группе.

#### **3.5.1. Динамика показателей острого воспалительного ответа у пациентов 2-й группы на этапах исследования**

На I этапе (до операции) медиана количества лейкоцитов у пациентов 2-й группы (WBC1, рисунок 10) составляла  $7,02 (6,23; 7,64) \times 10^9/\text{л}$ , что соответствовало норме и указывало на отсутствие выраженного системного воспалительного ответа до вмешательства.

На II этапе (1-е послеоперационные сутки) отмечено ожидаемое достоверное повышение лейкоцитоза: медиана количества лейкоцитов (WBC2, рисунок 10) увеличивалась до  $14,67 (13,3; 16,07) \times 10^9/\text{л}$ , что укладывается в представления о физиологической реакции на хирургическую травму и кратковременной активации воспалительного ответа.

К III этапу (WBC3, рисунок 10) медиана количества лейкоцитов статистически значимо снижалась до  $7,79 (6,91; 9,32) \times 10^9/\text{л}$ , а к IV этапу (WBC4, рисунок 10) – до  $6,1 (5,28; 7,13) \times 10^9/\text{л}$ , практически полностью возвращаясь к значениям, сопоставимым с контрольной группой. Таким образом, для 2-й группы

характерен транзиторный лейкоцитоз с пиком на 1-е сутки и последующей быстрой нормализацией, без признаков стойкого и выраженного лейкоцитоза, типичного для сепсиса.

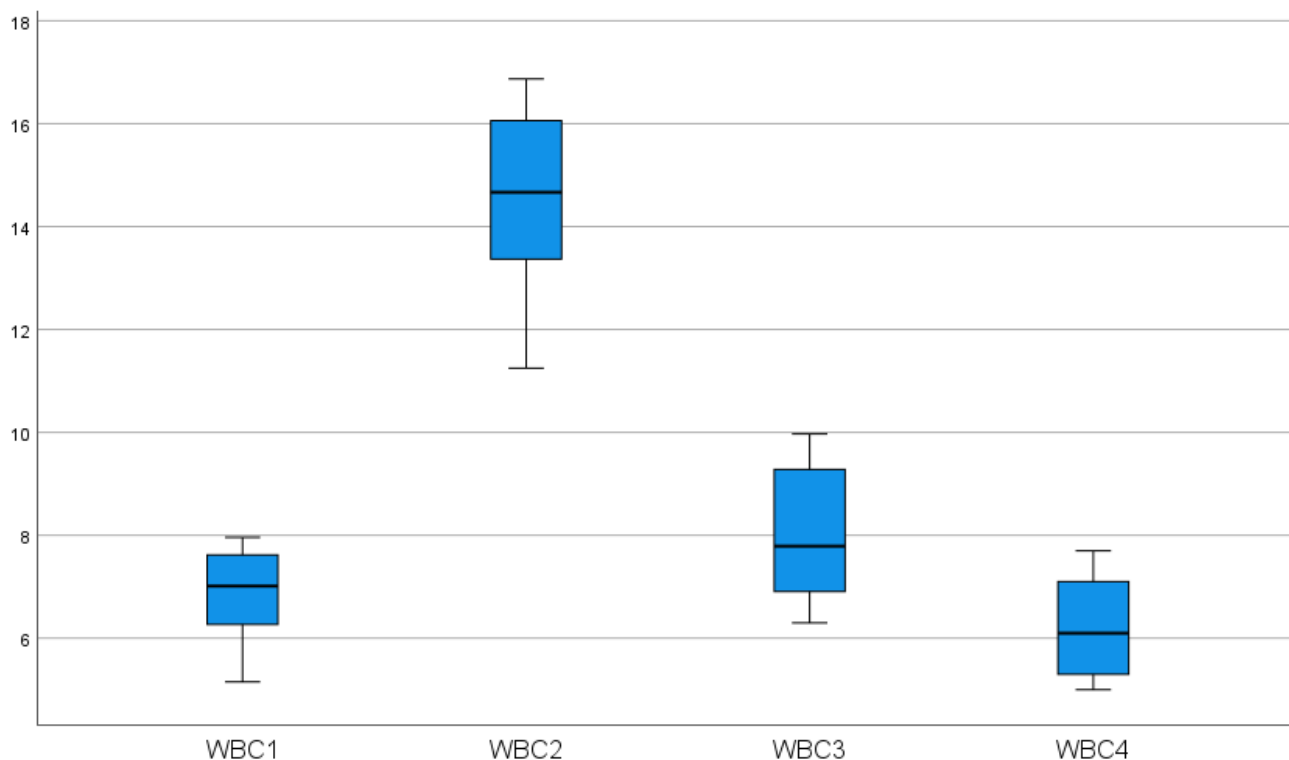


Рисунок 10 – Распределение значений общего количества лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы)

Процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов в общей лейкоцитарной формуле также демонстрировало закономерную послеоперационную динамику. На I этапе медиана показателя составляла 2,0 (1,0; 3,0) %, что соответствовало физиологическим значениям. На II этапе наблюдалось достоверное увеличение до 3,0 (2,0; 4,0) %, отражающее мобилизацию нейтрофильного звена в раннем послеоперационном периоде. В дальнейшем к III и IV этапам медианные значения палочкоядерных нейтрофилов снижались до 2,0 (2,0; 3,0) % и 1,0 (1,0; 2,0) % соответственно, что свидетельствовало о регрессе острой нейтрофильной реакции ( $p < 0,05$ ).

Содержание лимфоцитов, напротив, демонстрировало кратковременную относительную лимфопению. На I этапе медиана составляла 29,0 (22,0; 35,0) %, на II этапе снижалась до 18,0 (14,0; 21,0) %, что указывает на перераспределение лейкоцитарной формулы в пользу нейтрофилов в острейший послеоперационный период. В последующем, к III и IV этапам, происходило восстановление лимфоцитарного звена: до 26,0 (20,0; 29,0) % и 28,0 (25,0; 29,0) % соответственно.

Лейкоцитарный индекс интоксикации у пациентов 2-й группы на протяжении наблюдения оставался преимущественно в пределах референсных значений с кратковременным повышением в раннем послеоперационном периоде. На I этапе (LII1, рисунок 11) медиана составляла 0,85 (0,56; 1,37) абс. ед., на II этапе (LII2, рисунок 11) отмечалось увеличение до 2,91 (1,5; 3,25) абс. ед., на III этапе (LII3, рисунок 11) – 0,99 (0,54; 1,97) абс. ед., на IV этапе (LII4, рисунок 11) – 1,06 (0,86; 2,29) абс. ед.

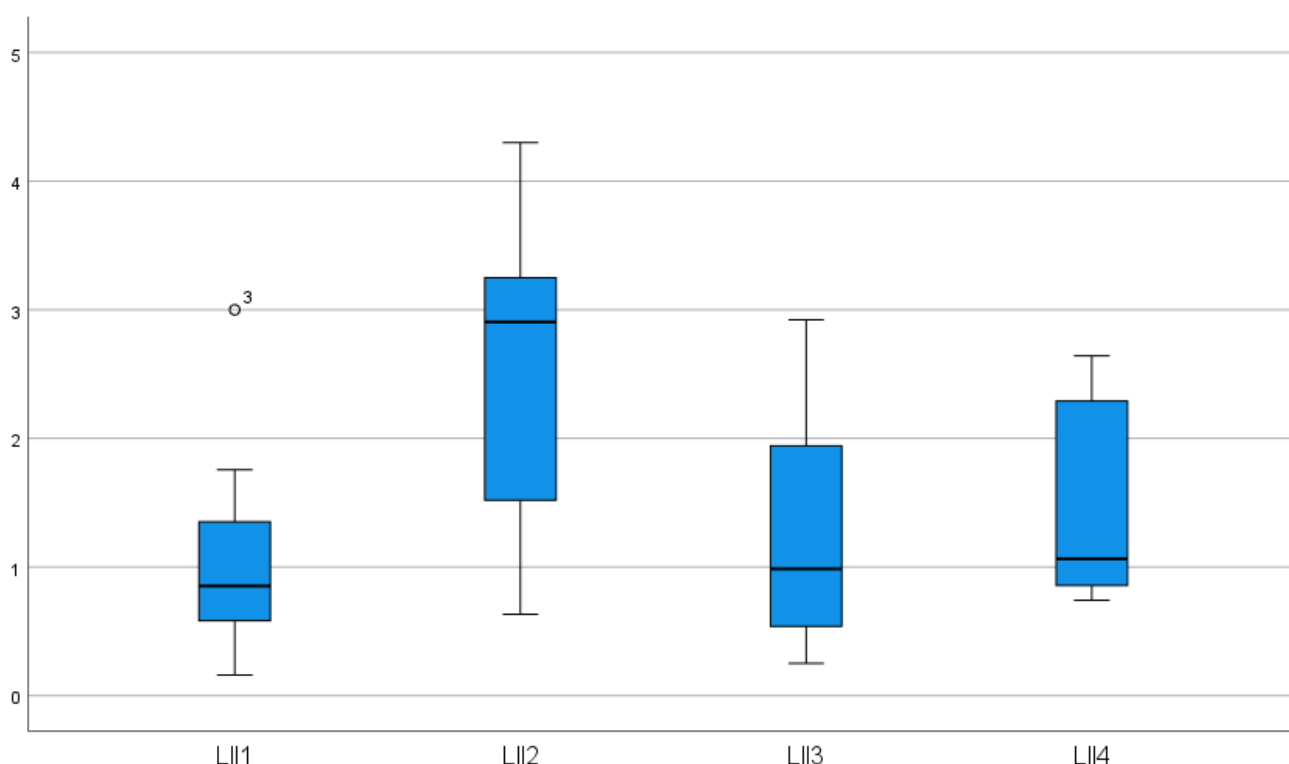


Рисунок 11 – Распределение значений ЛИИ (абс. ед.)  
у пациентов 2-й группы на этапах исследования  
(медиана; межквартильный интервал; выбросы)

До операции уровень С-реактивного белка (CRP1, рисунок 12) находился в пределах референсных значений: медиана составляла 2,12 (1,82; 2,68) мг/л. На II этапе (CRP2, рисунок 12) фиксировался прогнозируемый пик острой фазы воспаления – 118,9 (114,35; 124,58) мг/л, связанный с хирургической травмой и активацией синтеза белков острой фазы. К III этапу (CRP3, рисунок 12) уровень СРБ снижался до 34,35 (26,65; 41,2) мг/л, а к IV этапу (CRP4, рисунок 12) – до 10,1 (7,58; 11,75) мг/л, практически возвращаясь к исходным дооперационным значениям.

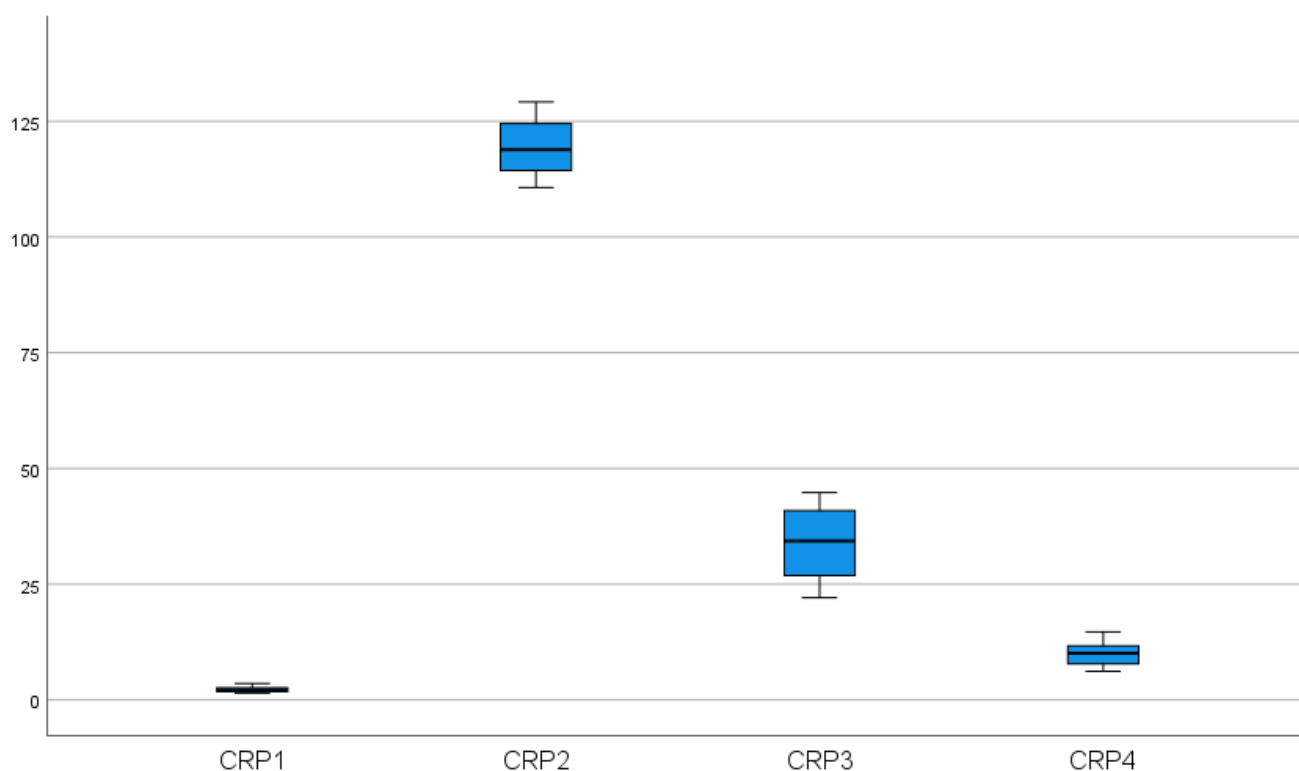


Рисунок 12 – Распределение значений С-реактивного белка (мг/л) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы)

Изменения показателей во времени были статистически значимыми ( $p < 0,05$  по критерию Фридмана и Уилкоксона с поправкой Бонферрони). Во всех точках наблюдения уровни лейкоцитов, ЛИИ и СРБ во 2-й группе были достоверно ниже, чем у пациентов 1 й группы (см. параграф 3.6).

Такая динамика свидетельствует о быстром развёртывании и угасании воспалительной реакции, типичных для неосложнённого послеоперационного

течения, и резко контрастируют с длительно сохраняющимся и более гетерогенным повышением уровня С-реактивного белка при сепсисе.

### 3.5.2. Динамика показателей генерализации воспалительного процесса у пациентов 2-й группы на этапах исследования

Динамика прокальцитонина у пациентов 2 группы характеризовалась кратковременным и умеренным подъёмом, типичным для операционного стресса. До операции (РСТ1, рисунок 13) медиана уровня прокальцитонина составляла 0,25 (0,1; 0,43) нг/мл, что соответствовало референсным значениям. На II этапе (РСТ2, рисунок 13) отмечался подъём до 0,8 (0,58; 0,9) нг/мл, отражающий активацию воспалительного ответа в ответ на хирургическую травму. На III этапе (РСТ3, рисунок 13) значения оставались несколько повышенными – 0,7 (0,58; 0,9) нг/мл, а к IV этапу (РСТ4, рисунок 13) снижались до 0,3 (0,2; 0,4) нг/мл, практически возвращаясь к исходным значениям.

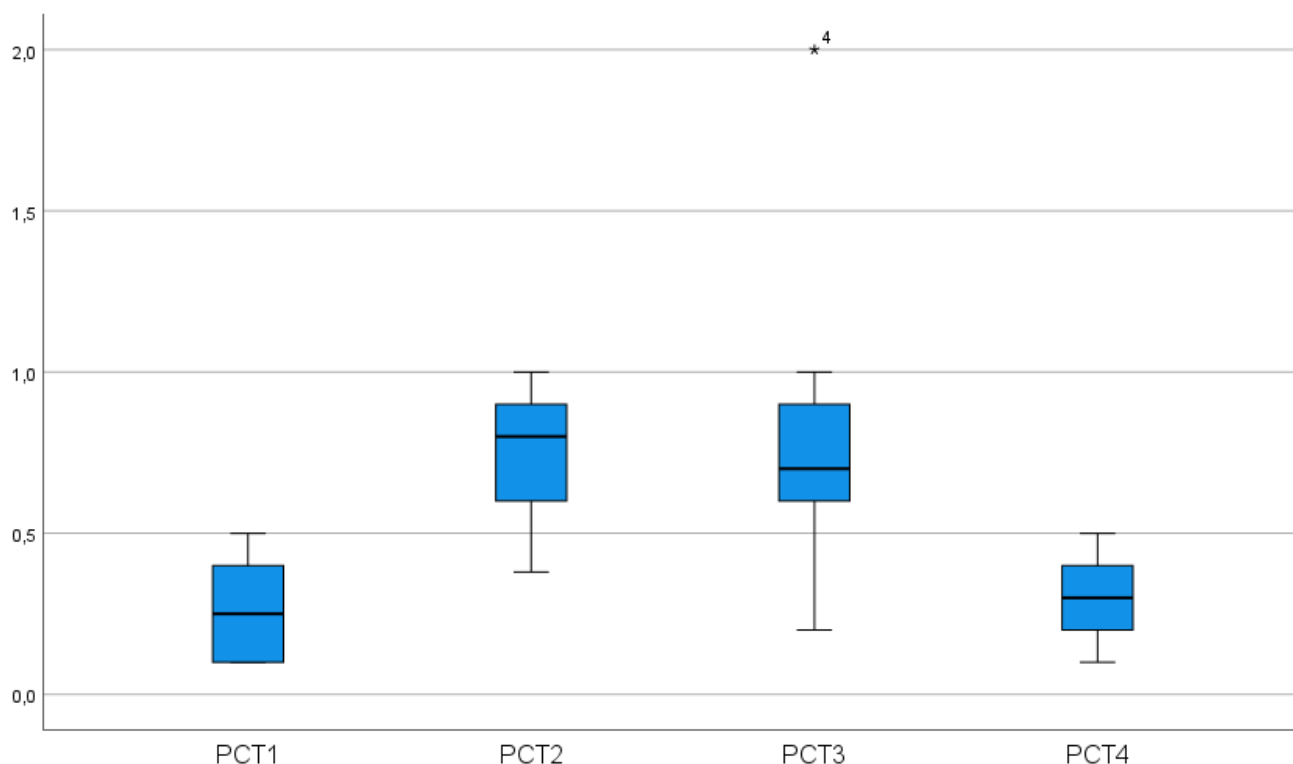


Рисунок 13 – Распределение значений прокальцитонина (нг/мл) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы)

У пациентов 2-й группы отсутствовали многократные превышения диагностических порогов прокальцитонина, что согласуется с картиной неосложнённого течения послеоперационного периода и отсутствием генерализованного инфекционного процесса.

Наиболее интересным с патогенетических позиций является сопоставление динамики экспрессии гена ИЛ-6 с изменениями перечисленных выше «классических» маркеров. У пациентов 2-й группы исходный уровень экспрессии гена ИЛ-6 (IL6\_1, рисунок 14) был умеренно повышен и составлял 0,43 (0,25; 0,55) отн. ед., существенно превосходя контрольные значения 0,049 (0,03; 0,09) отн. ед., но оставаясь на порядок ниже, чем у пациентов с сепсисом, у которых медиана на I этапе достигала 2,06 (1,58; 2,89) отн. ед. На II этапе (IL6\_2, рисунок 14) наблюдалось сохранение мРНК ИЛ-6 на уровне 0,4 (0,27; 0,54) отн. ед. (0,02–0,80 отн. ед.), к III этапу наблюдалось его снижение – до 0,31 (0,09; 0,39) отн. ед. (IL6\_3, рисунок 14). К 7-м суткам послеоперационного периода (IL6\_4, рисунок 14) экспрессия гена ИЛ-6 достигала минимальных значений – 0,07 (0,05; 0,08) отн. ед., приближаясь к контрольному диапазону.

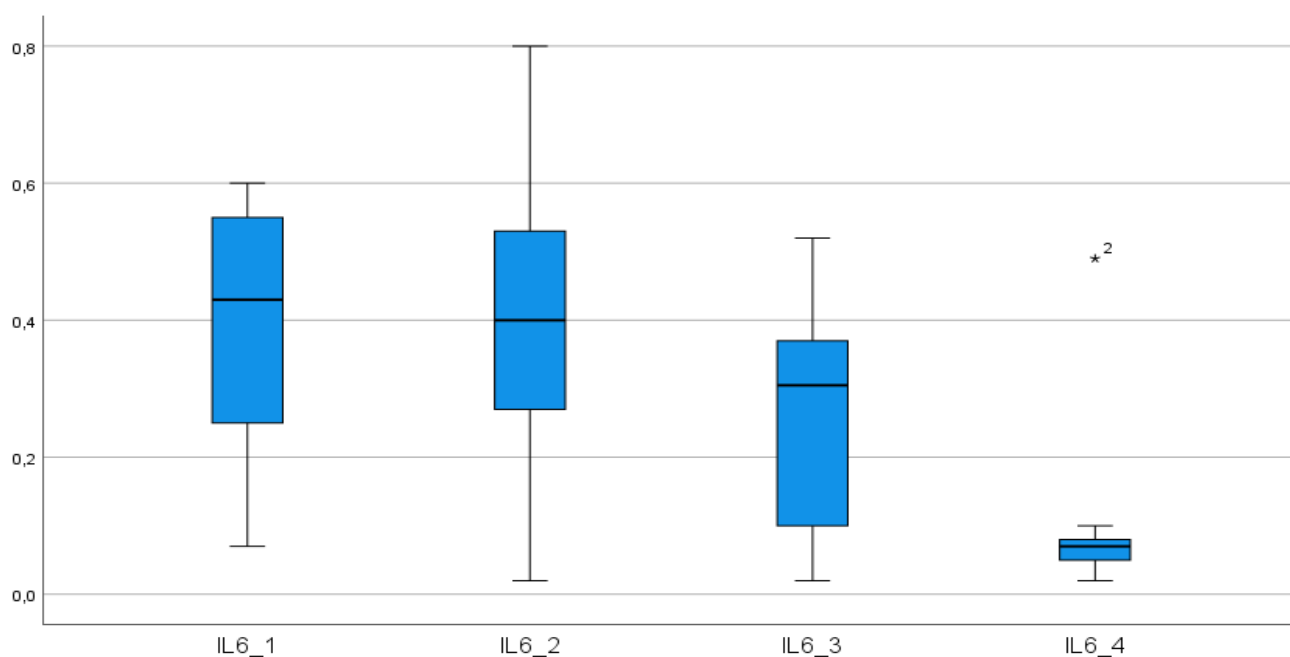


Рисунок 14 – Распределение значений экспрессии гена ИЛ-6 (отн. ед.) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы)

Динамика показателей во времени была статистически значимой ( $p < 0,05$ ; критерий Фридмана). Во всех точках наблюдения уровни мРНК ИЛ-6 и ПКТ во 2-й группе были достоверно ниже, чем в 1-й группе (см. параграф 3.6).

Такая динамика указывает на кратковременную и ограниченную по амплитуде молекулярную активацию провоспалительного каскада при неосложнённом послеоперационном течении, тогда как при сепсисе экспрессия гена ИЛ-6 достигает значительно более высоких значений и дольше сохраняет асимметричный, «тяжёлый» характер распределения.

### **3.6. Межгрупповые различия лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп**

Сравнительный анализ лабораторных показателей между контрольной группой, пациентами с сепсисом (1-я группа) и пациентами с неосложнённым послеоперационным течением (2-я группа) показал наличие достоверных межгрупповых различий ( $p < 0,05$ ) по всем анализируемым параметрам.

По данным непараметрических критериев (независимый медианный тест и критерий Крускала–Уоллиса), для всех анализируемых показателей – общего количества лейкоцитов, прокальцитонина, С-реактивного белка, экспрессии гена ИЛ-6 и лейкоцитарного индекса интоксикации – глобальные нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами были отвергнуты (Asymptotic Sig.  $< 0,001$ ). Это указывает на статистически значимое расхождение распределений и медиан показателей в трёх сопоставляемых выборках.

В контрольной группе все параметры находились в пределах референсных значений, с узким диапазоном и распределением, близким к нормальному. Медиана количества лейкоцитов составляла  $6,35 (5,25; 7,85) \times 10^9/\text{л}$ , уровня С-реактивного белка –  $2,60 (1,65; 3,65) \text{ мг/л}$ , прокальцитонина –  $0,02 (0,01; 0,04) \text{ нг/мл}$ , лейкоцитарного индекса интоксикации –  $0,63 (0,42; 1,68) \text{ абс. ед.}$ , а экспрессии гена ИЛ-6 –  $0,049 (0,03; 0,09) \text{ отн. ед.}$  Значения асимметрии и эксцесса для указанных показателей были невелики, что указывает на отсутствие выраженной асимметрии распределения и позволяет рассматривать эти данные

как репрезентативную «точку отсчёта» для оценки сдвигов при патологических состояниях.

У пациентов 1-й группы (сепсис) все перечисленные показатели были достоверно и многократно выше контрольных уже на I этапе наблюдения. Медиана количества лейкоцитов достигала  $15,7 (10,41; 20,99) \times 10^9/\text{л}$ , уровень С-реактивного белка –  $119,55 (76,5; 184,4) \text{ мг/л}$ , прокальцитонина –  $5,0 (2,0; 10,29) \text{ нг/мл}$ , лейкоцитарного индекса интоксикации –  $5,0 (2,29; 11,39) \text{ абс. ед.}$ , а экспрессии гена ИЛ-6 –  $2,06 (1,58; 2,89) \text{ отн. ед.}$  По данным таблицы 4, на II этапе медианы этих показателей возрастали ещё более существенно: лейкоциты – до  $21,29 (13,95; 27,95) \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок – до  $198,85 (165,85; 254,18) \text{ мг/л}$ , прокальцитонин – до  $38,7 (10,0; 90,18) \text{ нг/мл}$ , ЛИИ – до  $11,32 (4,05; 16,19) \text{ абс. ед.}$ , а экспрессия гена ИЛ-6 снижалась до  $0,87 (0,22; 1,32) \text{ отн. ед.}$  Даже на IV этапе (7-е сутки) медианы оставались повышенными: лейкоциты –  $11,12 (8,89; 12,79) \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок –  $55,7 (42,8; 108,5) \text{ мг/л}$ , прокальцитонин –  $1,5 (0,5; 3,75) \text{ нг/мл}$ , ЛИИ –  $1,77 (0,86; 6,39) \text{ абс. ед.}$ , экспрессия гена ИЛ-6 –  $0,06 (0,03; 0,09) \text{ отн. ед.}$

Во 2-й группе (послеоперационные больные без признаков генерализации инфекции) лабораторные показатели также отличались от контрольных, однако степень и продолжительность их изменений были существенно меньшими, чем при сепсисе. В дооперационный период медианы общего количества лейкоцитов и СРБ практически совпадали с контрольными, тогда как уровни ПКТ и экспрессии гена ИЛ-6 уже на исходном этапе были достоверно выше контроля ( $p < 0,05$ ), что отражает наличие хронического воспалительного процесса в урологическом очаге (таблица 6). На II этапе (1-е сутки после операции) фиксировались транзиторные подъёмы: лейкоцитов до  $14,67 (13,3; 16,07) \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивного белка до  $118,9 (114,35; 124,58) \text{ мг/л}$ , прокальцитонина до  $0,8 (0,58; 0,9) \text{ нг/мл}$ , ЛИИ до  $2,91 (1,5; 3,25) \text{ абс. ед.}$  При этом уже к III-IV этапам медианы большинства показателей возвращались к диапазонам, близким к контрольным, что сопровождалось уменьшением разброса и снижением асимметрии распределений.

Таблица 6 – Динамика лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп на этапах наблюдения

| Показатель<br>Этап/Группа |          | Лейкоциты<br>(10 <sup>9</sup> /л)     | ЛИИ<br>(абс. ед.)                       | СРБ<br>(мг/л)                               | ПКТ<br>(нг/мл)                           | мРНК<br>ИЛ-6<br>(отн. ед.)              |
|---------------------------|----------|---------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| I<br>этап                 | Контроль | 6,35<br>(5,25; 7,85)                  | 0,63<br>(0,42; 1,68)                    | 2,6<br>(1,65; 3,65)                         | 0,02<br>(0,01; 0,04)                     | 0,049<br>(0,03; 0,09)                   |
|                           | 1-я      | 15,7<br>(10,41; 20,99)*               | 5,0<br>(2,29;<br>11,39)*                | 119,55<br>(76,5; 184,4)*                    | 5,0<br>(2,0; 10,29)*                     | 2,06<br>(1,58; 2,89)*                   |
|                           | 2-я      | 7,02<br>(6,23; 7,64)                  | 0,85<br>(0,56; 1,37)                    | 2,12<br>(1,82; 2,68)                        | 0,25<br>(0,1; 0,43)*                     | 0,43<br>(0,25; 0,55)*                   |
| II<br>этап                | 1-я      | 21,29<br>(13,95; 27,95) <sup>a*</sup> | 11,32<br>(4,05;<br>16,19) <sup>a*</sup> | 198,85<br>(165,85;<br>254,18) <sup>a*</sup> | 38,7<br>(10,0;<br>90,18) <sup>a*</sup>   | 0,87<br>(0,22;<br>1,32) <sup>a*</sup>   |
|                           | 2-я      | 14,67<br>(13,3; 16,07) <sup>a*</sup>  | 2,91<br>(1,5; 3,25) <sup>a*</sup>       | 118,9<br>(114,35;<br>124,58) <sup>a*</sup>  | 0,8<br>(0,58; 0,9) <sup>a*</sup>         | 0,4<br>(0,27; 0,54)*                    |
| III<br>этап               | 1-я      | 16,92<br>(12,67; 22,3) <sup>b*</sup>  | 4,45<br>(1,56;<br>10,1) <sup>ab*</sup>  | 106,45<br>(88,3;<br>217,21) <sup>b*</sup>   | 15,38<br>(10,0;<br>22,85) <sup>ab*</sup> | 0,26<br>(0,05;<br>0,75) <sup>ab*</sup>  |
|                           | 2-я      | 7,79<br>(6,91; 9,32) <sup>b</sup>     | 0,99<br>(0,54; 1,97) <sup>b</sup>       | 34,35<br>(26,65; 41,2) <sup>ab*</sup>       | 0,7<br>(0,575;<br>0,9) <sup>ab*</sup>    | 0,31<br>(0,09; 0,39)                    |
| IV<br>этап                | 1-я      | 11,12<br>(8,89; 12,79) <sup>bc*</sup> | 1,77<br>(0,86;<br>6,39) <sup>ac*</sup>  | 55,7<br>(42,8;<br>108,5) <sup>abc*</sup>    | 1,5<br>(0,5;<br>3,75) <sup>abc*</sup>    | 0,06<br>(0,03;<br>0,09) <sup>abc*</sup> |
|                           | 2-я      | 6,1<br>(5,28; 7,13) <sup>b</sup>      | 1,06<br>(0,86; 2,29)<br><sup>ab*</sup>  | 10,1<br>(7,58;<br>11,75) <sup>abc*</sup>    | 0,3<br>(0,2; 0,4)*                       | 0,07<br>(0,05;<br>0,08) <sup>abc</sup>  |

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

\*  $p < 0,05$  – различия по сравнению с контрольной группой (медианный тест с поправкой Бонферрони), <sup>a</sup>  $p < 0,05$  – различия по сравнению с I этапом внутри соответствующей группы (критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони), <sup>b</sup>  $p < 0,05$  – по сравнению со II этапом; <sup>c</sup>  $p < 0,05$  – по сравнению с III этапом.

Особое внимание заслуживают межгрупповые различия по экспрессии гена ИЛ-6. В контрольной группе медиана мРНК ИЛ-6 составляла 0,049 (0,03; 0,09) отн. ед., во второй группе на исходном этапе – 0,43 (0,25; 0,55) отн. ед., тогда как в первой группе – 2,06 (1,58; 2,89) отн. ед. Таким образом, у пациентов с сепсисом экспрессия гена ИЛ-6 превышала контрольные значения в 42 раза и была в

4,8 раза выше, чем у пациентов с неосложнённым послеоперационным течением. На всех этапах наблюдения результаты медианного теста и критерия Крускала-Уоллиса по мРНК ИЛ-6 демонстрировали  $p < 0,001$ , а попарные сравнения показали достоверные различия как между контролем и каждой из патологических групп, так и между 1-й и 2-й группами. При этом у пациентов с сепсисом распределение мРНК ИЛ-6 характеризовалось резкой правосторонней асимметрией и высоким эксцессом (наличие небольшой подгруппы с максимально высокими значениями), тогда как во 2-й группе асимметрия и эксцесс были умеренными, без формирования выраженных «тяжёлых хвостов».

### **3.7. Оценка эффективности терапии у пациентов 1-й группы**

Оценка эффективности проводимой терапии у пациентов 1-й группы включала последовательный анализ клинических показателей, лабораторных маркеров воспаления и органной дисфункции, а также экспрессии гена ИЛ-6 на основных этапах лечения. По мере наблюдения демонстрировалось, что на фоне интенсивной терапии, проводимой в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, у большинства пациентов отмечалась стабилизация системной гемодинамики, снижение температуры тела, регресс органной дисфункции и последовательное уменьшение уровня общего количества лейкоцитов, ЛИИ, С-реактивного белка, прокальцитонина и экспрессии гена ИЛ-6.

По данным таблицы 3 отмечалась последовательная стабилизация гемодинамических показателей на этапах лечения. Среднее артериальное давление с I по IV этап возрастало в 1,24 раза и частота сердечных сокращений за тот же период уменьшалась примерно в 1,25 раза, что соответствовало картине купирования циркуляторной недостаточности и снижения симпатoadреналовой нагрузки. Температура тела снижалась от фебрильных значений на I этапе до субфебрильных на II-III этапах и практически нормальной к IV этапу, то есть уменьшалась примерно на 1,8-2,0 °С, что согласуется с клиническими признаками регресса системного воспалительного ответа.

Тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA имела характер типичной «пикирующей» динамики. Увеличение суммарного балла шкалы SOFA ко II этапу связано с ранней фазой декомпенсации — лизисом микроорганизмов, выбросом медиаторов воспаления и усугублением микроциркуляторных нарушений. В первые сутки интенсивной терапии, несмотря на начатое лечение, системное воспаление и эндотоксемия продолжают нарастать, что временно усиливает полиорганную недостаточность. К III–IV этапам балл шкалы SOFA снизился более чем в два раза относительно пиковых значений. Динамика баллов шкалы SOFA и маркеров воспаления соответствовала клиническому улучшению (стабилизация гемодинамики, дыхания и функции почек) на фоне проводимой терапии.

На этом фоне лабораторные маркеры воспаления и интоксикации демонстрировали кратное снижение: показатели лейкоцитоза уменьшались в 1,9 раз, лейкоцитарного индекса интоксикации — в 6,4 раза, С-реактивного белка — в 3,6 раза, прокальцитонина — в 25,8 раз от пиковых значений. Экспрессия гена ИЛ-6, исходно многократно превышавшая контрольный уровень, к IV этапу снижалась в 34,3 раза и становилась сопоставимой с контрольной, что согласуется с её преимущественно ранней, «инициирующей» ролью в патогенезе сепсиса.

Таким образом, совокупная динамика гемодинамических показателей, температурной реакции, органной дисфункции и лабораторных маркеров свидетельствует об эффективности проводимой интенсивной терапии у пациентов 1-й группы, сопровождающейся клинически и статистически значимым регрессом системного воспалительного ответа и органной дисфункции. При этом скорость достижения целевых значений модифицируется возрастом и наличием сопутствующей патологии, что обуславливает необходимость стратификации риска и персонификации лечебной тактики (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика эффективности терапии у пациентов в 1-й группе в зависимости от наличия коморбидности и возраста пациента

| Показатель                                       | Без<br>сопутствующей<br>патологии (n=13)       | С сопутствующей<br>патологией (n=17)             | До 45 лет<br>(n=9)                            | 45-60 лет<br>(n=6)                              | Старше 60<br>лет (n=15)                          |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Длительность<br>лечения, дни                     | 6,5<br>(5,0; 9,0)                              | 10,5<br>(8,0; 13,0)                              | 6,0<br>(5,0; 7,0)                             | 8,5<br>(7,0; 10,0)                              | 12,0<br>(10,0; 14,0)                             |
| Длительность<br>нормализации АД,<br>дни          | 2,0<br>(1,5; 3,0)                              | 4,0<br>(3,0; 5,0)                                | 2,0<br>(1,0; 2,5)                             | 3,0<br>(2,0; 4,0)                               | 4,5<br>(3,5; 6,0)                                |
| Длительность<br>нормализации<br>ЧСС, дни         | 2,0<br>(1,5; 2,8)                              | 4,0<br>(3,0; 5,0)                                | 2,0<br>(1,5; 2,5)                             | 2,7<br>(2,0; 3,5)                               | 4,0<br>(3,0; 5,0)                                |
| Длительность<br>нормализации<br>температуры, дни | 2,0<br>(1,5; 2,5)                              | 3,5<br>(3,0; 4,5)                                | 1,8<br>(1,5; 2,2)                             | 2,3<br>(1,8; 3,0)                               | 4,0<br>(3,0; 5,0)                                |
| Снижение SOFA<br>до 2 баллов и<br>ниже, дни      | 3,3<br>(2,5; 4,0)                              | 6,0<br>(5,0; 7,5)                                | 3,0<br>(2,5; 3,8)                             | 4,0<br>(3,0; 5,0)                               | 6,5<br>(5,5; 8,0)                                |
| Динамика<br>лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л       | 12,0<br>(9,0; 15,0)<br>→<br>7,5<br>(6,0; 9,0)  | 18,5<br>(14,0; 23,0)<br>→<br>12,0<br>(9,5; 14,0) | 11,0<br>(8,5; 13,0)<br>→<br>7,0<br>(5,5; 8,5) | 14,0<br>(11,5; 16,5)<br>→<br>8,5<br>(7,0; 10,0) | 17,5<br>(13,5; 21,0)<br>→<br>11,0<br>(9,0; 13,0) |
| Динамика ЛИИ,<br>абс.ед.                         | 4,5<br>(3,5; 5,5)<br>→<br>1,3<br>(1,0; 1,7)    | 8,0<br>(6,5; 9,5)<br>→<br>3,5<br>(2,5; 4,5)      | 4,0<br>(3,2; 4,8) →<br>1,2<br>(0,9; 1,6)      | 5,3<br>(4,1; 6,2) →<br>2,0<br>(1,6; 2,8)        | 7,5<br>(6,0; 9,0)<br>→<br>3,8<br>(2,8; 4,6)      |
| Динамика СРБ,<br>мг/л                            | 84<br>(68; 102)<br>→<br>38<br>(28; 50)         | 140<br>(118; 165)<br>→<br>98<br>(80; 120)        | 76<br>(62; 92)<br>→<br>36<br>(26; 46)         | 98<br>(82; 116) →<br>46<br>(34; 60)             | 135<br>(110; 160) →<br>92<br>(75; 120)           |
| Динамика ПКТ,<br>нг/мл                           | 3,0<br>(2,0; 4,5)<br>→<br>1,0<br>(0,6; 1,4)    | 7,5<br>(5,0; 10,0)<br>→<br>3,2<br>(2,4; 4,6)     | 2,6<br>(1,8; 3,5) →<br>0,9<br>(0,6; 1,2)      | 4,3<br>(3,0; 5,6) →<br>1,7<br>(1,1; 2,3)        | 6,8<br>(5,2; 9,0)<br>→<br>3,6<br>(2,6; 4,8)      |
| Динамика мРНК<br>ИЛ-6, отн.ед.                   | 1,0<br>(0,7; 1,4)<br>→<br>0,02<br>(0,01; 0,04) | 2,8<br>(2,0; 3,6)<br>→<br>0,10<br>(0,05; 0,16)   | 0,9<br>(0,6; 1,2) →<br>0,02<br>(0,01; 0,03)   | 1,5<br>(1,1; 2,0) →<br>0,04<br>(0,02; 0,06)     | 2,5<br>(1,8; 3,2)<br>→<br>0,12<br>(0,06; 0,20)   |
| Летальность, %                                   | 0                                              | 5,9                                              | 0                                             | 16,7                                            | 0                                                |

Примечание: Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала; для лабораторных параметров динамики указаны значения до и после лечения (до → после). Летальность приведена в процентах (%).

У пациентов с сопутствующей патологией исходно регистрировались более высокие значения маркеров воспаления (прокальцитонин 7,5 (5,0; 10,0) нг/мл,

лейкоциты  $18,5 (14,0; 23,0) \times 10^9/\text{л}$ , ЛИИ  $8,0 (6,5; 9,5)$  абс. ед.), что сопровождалось удлинением сроков интенсивной терапии — медиана составила  $10,5 (8,0; 13,0)$  суток против  $6,5 (5,0; 9,0)$  суток у пациентов без коморбидности. У этой категории пациентов регистрировалась более медленная динамика снижения С-реактивного белка, прокальцитонина, ЛИИ и баллов по шкале SOFA, что указывает на пролонгированное течение системного воспалительного ответа и более тяжёлый характер органной дисфункции.

Возрастной фактор также оказывал значимое влияние на результаты лечения. У пациентов пожилого возраста отмечались замедленные темпы нормализации клинико-лабораторных показателей: медиана длительности лечения составляла  $12,0 (10,0; 14,0)$  суток по сравнению с  $6,0 (5,0; 7,0)$  суток у лиц молодого возраста. Нормализация показателей по шкале SOFA (до 2 баллов и ниже) у пациентов старших возрастных групп происходила на 2-3 суток позже, при этом частота развития полиорганной недостаточности у них была в 1,5 раза выше.

Следует подчеркнуть, что анализ влияния возраста и коморбидности выполнен в относительно малых подгруппах, поэтому полученные различия следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения в исследованиях с большим объёмом выборки.

### **3.8. Обсуждение результатов**

Исследование продемонстрировало характерную фазную динамику изменений уровня экспрессии гена ИЛ-6, отражающую течение патологического процесса при сепсисе [80, 69, 128].

На начальном этапе заболевания (при поступлении) у пациентов 1-й группы наблюдался максимальный уровень экспрессии гена ИЛ-6. В этот период происходила интенсивная секреция цитокинов в ответ на инфекционный агент, причём молекулярная активация опережала по времени выраженные изменения общепринятых клинико-лабораторных показателей.

К 1-м суткам интенсивной терапии (II этап) экспрессия гена ИЛ-6 снижалась, однако именно в этот момент формировалась статистически значимая корреляция с показателями тяжести состояния по шкале SOFA. Таким образом, во «вторую фазу» процесса мРНК ИЛ-6 отражала уже не только факт активации цитокинового каскада, но и степень полиорганной недостаточности, служа маркером тяжести воспалительного ответа.

На III этапе (3-и сутки) продолжалось постепенное снижение уровня экспрессии гена ИЛ-6, сопровождавшееся регрессом органной дисфункции и нормализацией лабораторных показателей.

К IV этапу (7-е сутки интенсивной терапии) экспрессия гена ИЛ-6 у большинства пациентов приближалась к контрольным значениям, тогда как общепринятые маркеры воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, ЛИИ) и отдельные компоненты шкалы SOFA ещё могли оставаться умеренно изменёнными. Это объясняет снижение информативности ИЛ-6 для мониторинга на поздних этапах и подчёркивает, что молекулярные механизмы воспалительного ответа нормализуются раньше, чем периферические и органные проявления [3].

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).

Временной профиль мРНК ИЛ-6 демонстрирует принципиальное отличие от динамики стандартных маркеров воспаления. Максимальные значения экспрессии гена ИЛ-6 регистрировались уже на I этапе исследования, тогда как для большинства общепринятых показателей (лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина, ЛИИ) пик приходился на II этап (1-е сутки интенсивной терапии). Это указывает на то, что молекулярная активация провоспалительного

каскада предшествует развитию развернутого клинико-лабораторного синдрома системного воспалительного ответа и может рассматриваться как более ранний и чувствительный индикатор септического процесса [80].

Во 2-й группе мРНК ИЛ-6 не показывает выраженного вторичного подъёма при послеоперационном пике уровней С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов и ЛИИ. Молекулярная активация провоспалительного каскада здесь ограничена по амплитуде и длительности: относительное повышение экспрессии гена ИЛ-6 фиксируется на исходном этапе как реакция на хронический воспалительный процесс, а в ответ на хирургическое вмешательство происходит скорее быстрое угасание транскрипционной активности, чем её усиление.

Временной профиль мРНК ИЛ-6 во 2-й группе, таким образом, рассогласован с динамикой общепринятых маркеров, пик которых приходится на 1-е сутки после операции. Это подчёркивает, что у пациентов с неосложнённым послеоперационным течением экспрессия гена ИЛ-6 не формирует выраженной и устойчивой «цитокиновой волны», а выполняет роль кратковременного, ограниченного по времени маркера острой фазы, что согласуется с представлениями о ведущей роли ранней активации мРНК ИЛ-6 в запуске системного воспалительного ответа при сепсисе.

Важно отметить, что в нашей выборке к IV этапу экспрессия гена ИЛ-6 у большинства пациентов приближалась к контрольным значениям, и её дальнейший мониторинг, по-видимому, даёт меньше дополнительной информации, чем динамика баллов шкалы SOFA и классических маркеров воспаления [115]. Этот вывод требует подтверждения в исследованиях с более длительным наблюдением.

## ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА

### 4.1. Корреляционный анализ показателей в исследуемых группах

Корреляционный анализ носил разведочный (описательный) характер и проводился без коррекции на множественность сравнений, в связи с чем выявленные ассоциации требуют подтверждения в последующих исследованиях с целенаправленной проверкой гипотез.

#### 4.1.1. Корреляционный анализ показателей у пациентов 1-й группы

По данным корреляционного анализа Спирмена у пациентов 1-й группы на всех четырёх этапах наблюдения выявлены стохастические связи различной силы и направления между маркерами острого воспалительного ответа (лейкоциты, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок), предикторами генерализации воспалительного ответа (экспрессия гена интерлейкина-6, прокальцитонин) и тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA (таблицы 8-11).

На I этапе (момент поступления, таблица 8) выраженных корреляций между экспрессией гена ИЛ-6 и общепринятыми маркерами воспаления или SOFA не отмечено: все коэффициенты имели небольшую величину и не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ). На раннем этапе уровень мРНК ИЛ-6 отражает молекулярные изменения, которые ещё не проявляются в стандартных клинико-лабораторных показателях.

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы ( $n = 30$ ) на момент поступления (I этап)

| Параметр 1 | Параметр 2           | Коэффициент корреляции (R) | P-value     |
|------------|----------------------|----------------------------|-------------|
| Лейкоциты  | ЛИИ                  | -0,233                     | $p = 0,237$ |
| Лейкоциты  | С-реактивный белок   | 0,262                      | $p = 0,162$ |
| Лейкоциты  | Прокальцитонин       | 0,039                      | $p = 0,838$ |
| Лейкоциты  | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,033                      | $p = 0,865$ |
| Лейкоциты  | SOFA                 | -0,206                     | $p = 0,276$ |

Продолжение таблицы 8

| Параметр 1         | Параметр 2           | Коэффициент корреляции (R) | P-value   |
|--------------------|----------------------|----------------------------|-----------|
| ЛИИ                | С-реактивный белок   | -0,156                     | p = 0,409 |
| ЛИИ                | Прокальцитонин       | 0,23                       | p = 0,221 |
| ЛИИ                | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,319                      | p = 0,085 |
| ЛИИ                | SOFA                 | 0,138                      | p = 0,468 |
| С-реактивный белок | Прокальцитонин       | 0,274                      | p = 0,143 |
| С-реактивный белок | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,048                      | p = 0,801 |
| С-реактивный белок | SOFA                 | -0,186                     | p = 0,325 |
| Прокальцитонин     | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,066                      | p = 0,731 |
| Прокальцитонин     | SOFA                 | 0,223                      | p = 0,236 |
| мРНК ИЛ-6          | SOFA                 | 0,223                      | p = 0,235 |

На II этапе (1-е сутки интенсивной терапии, таблица 9) выявлена сильная прямая связь между уровнем лейкоцитов и прокальцитонина ( $R = 0,796$ ;  $p < 0,001$ ) – это указывает на согласованную активацию клеточного и гуморального звеньев воспалительного ответа.

Таблица 9 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы (n = 30) на 1-е сутки интенсивной терапии (II этап)

| Параметр 1            | Параметр 2            | Коэффициент корреляции (R) | P-value             |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------|
| Лейкоциты             | ЛИИ                   | -0,047                     | p = 0,807           |
| Лейкоциты             | С-реактивный белок    | 0,247                      | p = 0,188           |
| <b>Лейкоциты</b>      | <b>Прокальцитонин</b> | <b>0,796</b>               | <b>p &lt; 0,001</b> |
| Лейкоциты             | Экспрессия гена ИЛ-6  | 0,092                      | p = 0,627           |
| Лейкоциты             | SOFA                  | 0,304                      | p = 0,103           |
| ЛИИ                   | С-реактивный белок    | -0,077                     | p = 0,919           |
| ЛИИ                   | Прокальцитонин        | -0,187                     | p = 0,323           |
| ЛИИ                   | Экспрессия гена ИЛ-6  | 0,192                      | p = 0,310           |
| ЛИИ                   | SOFA                  | -0,324                     | p = 0,080           |
| С-реактивный белок    | Прокальцитонин        | 0,343                      | p = 0,063           |
| С-реактивный белок    | Экспрессия гена ИЛ-6  | 0,172                      | p = 0,363           |
| С-реактивный белок    | SOFA                  | 0,098                      | p = 0,605           |
| Прокальцитонин        | Экспрессия гена ИЛ-6  | 0,184                      | p = 0,329           |
| <b>Прокальцитонин</b> | <b>SOFA</b>           | <b>0,386</b>               | <b>p = 0,035</b>    |
| <b>мРНК ИЛ-6</b>      | <b>SOFA</b>           | <b>0,394</b>               | <b>p = 0,031</b>    |

Прокальцитонин показал умеренную положительную корреляцию с тяжестью органной дисфункции по SOFA ( $R = 0,386$ ;  $p = 0,035$ ), экспрессия гена ИЛ-6 – также с баллами SOFA ( $R = 0,394$ ;  $p = 0,031$ ). Таким образом, в период максимальной выраженности системного воспаления мРНК ИЛ-6 перестаёт быть полностью независимым маркером и начинает согласоваться с клинической картиной тяжести состояния.

На 1-е сутки (II этап) одновременно появляются умеренные корреляции и у ПКТ, и у мРНК ИЛ-6 с тяжестью органной дисфункции (шкала SOFA), что указывает на включение молекулярного звена в общую клинико лабораторную картину сепсиса. На III этапе (3-и сутки, таблица 10) основную часть корреляций составили связи между стандартными маркерами воспаления. Сильная прямая связь выявлена между лейкоцитами и ЛИИ ( $R = 0,562$ ;  $p = 0,001$ ), умеренная — между ЛИИ и прокальцитонином ( $R = 0,371$ ;  $p = 0,044$ ). Лейкоциты также показали умеренные корреляции с прокальцитонином ( $R = 0,385$ ;  $p = 0,036$ ) и экспрессией гена ИЛ-6 ( $R = 0,381$ ;  $p = 0,038$ ).

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы ( $n = 30$ ) на 3-и сутки интенсивной терапии (III этап)

| Параметр 1         | Параметр 2                  | Коэффициент корреляции (R) | P-value          |
|--------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Лейкоциты</b>   | <b>ЛИИ</b>                  | <b>0,562</b>               | <b>p = 0,001</b> |
| Лейкоциты          | С-реактивный белок          | -0,012                     | p = 0,948        |
| <b>Лейкоциты</b>   | <b>Прокальцитонин</b>       | <b>0,385</b>               | <b>p = 0,036</b> |
| <b>Лейкоциты</b>   | <b>Экспрессия гена ИЛ-6</b> | <b>0,381</b>               | <b>p = 0,038</b> |
| Лейкоциты          | SOFA                        | -0,134                     | p = 0,482        |
| ЛИИ                | С-реактивный белок          | 0,028                      | p = 0,885        |
| <b>ЛИИ</b>         | <b>Прокальцитонин</b>       | <b>0,371</b>               | <b>p = 0,044</b> |
| ЛИИ                | Экспрессия гена ИЛ-6        | 0,337                      | p = 0,069        |
| ЛИИ                | SOFA                        | -0,004                     | p = 0,981        |
| С-реактивный белок | Прокальцитонин              | 0,161                      | p = 0,396        |
| С-реактивный белок | Экспрессия гена ИЛ-6        | 0,335                      | p = 0,070        |
| С-реактивный белок | SOFA                        | 0,037                      | p = 0,845        |
| Прокальцитонин     | Экспрессия гена ИЛ-6        | 0,077                      | p = 0,685        |
| Прокальцитонин     | SOFA                        | 0,118                      | p = 0,534        |
| мРНК ИЛ-6          | SOFA                        | -0,170                     | p = 0,370        |

На IV этапе (7-е сутки, таблица 11) большинство корреляций ослабевает или теряет статистическую значимость — наступает фаза разрешения воспаления. Отдельные связи сохраняются, например, между лейкоцитами и СРБ ( $R = 0,479$ ;  $p = 0,009$ ). Экспрессия гена ИЛ-6 к этому сроку перестаёт коррелировать с другими маркерами: транскрипционная активность провоспалительных генов уже подавлена, а классические показатели ещё могут оставаться изменёнными, информативность мРНК ИЛ-6 для мониторинга на поздних этапах снижается.

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы ( $n = 30$ ) на 7-е сутки интенсивной терапии (IV этап)

| Параметр 1         | Параметр 2                  | Коэффициент корреляции (R) | P-value                       |
|--------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Лейкоциты          | ЛИИ                         | 0,343                      | $p = 0,068$                   |
| <b>Лейкоциты</b>   | <b>С-реактивный белок</b>   | <b>0,479</b>               | <b><math>p = 0,009</math></b> |
| Лейкоциты          | Прокальцитонин              | -0,037                     | $p = 0,849$                   |
| Лейкоциты          | Экспрессия гена ИЛ-6        | -0,074                     | $p = 0,704$                   |
| Лейкоциты          | SOFA                        | -0,062                     | $p = 0,751$                   |
| ЛИИ                | С-реактивный белок          | 0,279                      | $p = 0,143$                   |
| ЛИИ                | Прокальцитонин              | 0,025                      | $p = 0,899$                   |
| <b>ЛИИ</b>         | <b>Экспрессия гена ИЛ-6</b> | <b>0,365</b>               | <b><math>p = 0,051</math></b> |
| ЛИИ                | SOFA                        | 0,210                      | $p = 0,273$                   |
| С-реактивный белок | Прокальцитонин              | 0,123                      | $p = 0,525$                   |
| С-реактивный белок | Экспрессия гена ИЛ-6        | -0,249                     | $p = 0,193$                   |
| С-реактивный белок | SOFA                        | -0,117                     | $p = 0,547$                   |
| Прокальцитонин     | Экспрессия гена ИЛ-6        | 0,036                      | $p = 0,854$                   |
| Прокальцитонин     | SOFA                        | 0,015                      | $p = 0,936$                   |
| мРНК ИЛ-6          | SOFA                        | 0,161                      | $p = 0,404$                   |

Таким образом, в 1-й группе экспрессия гена ИЛ-6 наиболее информативна на ранних этапах септического процесса: на I этапе она ещё не связана со стандартными маркерами и шкалой SOFA, что отражает более раннюю молекулярную активацию; на II этапе появляется умеренная корреляция с тяжестью органной дисфункции. К III–IV этапам значимые связи ИЛ-6 с SOFA и другими маркерами исчезают. Прокальцитонин, напротив, демонстрирует выраженную связь с лейкоцитозом и умеренную связь со шкалой SOFA преимущественно на II этапе, при максимальной выраженности системного

воспаления; на поздних сроках (III–IV этапы) эти связи ослабевают и статистически не достигают значимости.

#### 4.1.2. Корреляционный анализ показателей у пациентов 2-й группы

Во 2-й группе (пациенты с неосложнённым послеоперационным течением после хирургического лечения нефролитиаза) корреляционный анализ также выявил ряд стохастических взаимосвязей между маркерами воспаления и экспрессией гена ИЛ-6, однако их характер существенно отличался от такового при сепсисе, что отражено в таблицах 12-15.

На I этапе (до операции, таблица 12) показатели лейкоцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации, С-реактивного белка, прокальцитонина и экспрессии гена ИЛ-6 находились в пределах референсных значений. Статистически значимых корреляций между ИЛ-6 и традиционными маркерами не выявлено.

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) до операции (I этап)

| Параметр 1         | Параметр 2           | Коэффициент корреляции (R) | P-value   |
|--------------------|----------------------|----------------------------|-----------|
| Лейкоциты          | ЛИИ                  | -0,018                     | p = 0,923 |
| Лейкоциты          | С-реактивный белок   | 0,310                      | p = 0,096 |
| Лейкоциты          | Прокальцитонин       | 0,029                      | p = 0,878 |
| Лейкоциты          | Экспрессия гена ИЛ-6 | -0,157                     | p = 0,408 |
| ЛИИ                | С-реактивный белок   | 0,121                      | p = 0,525 |
| ЛИИ                | Прокальцитонин       | -0,001                     | p = 0,995 |
| ЛИИ                | Экспрессия гена ИЛ-6 | -0,159                     | p = 0,401 |
| С-реактивный белок | Прокальцитонин       | 0,010                      | p = 0,960 |
| С-реактивный белок | Экспрессия гена ИЛ-6 | -0,218                     | p = 0,247 |
| Прокальцитонин     | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,059                      | p = 0,757 |

На II этапе (1-е сутки после операции, таблица 13) экспрессия гена ИЛ-6 демонстрирует слабые либо умеренные связи, не достигающие статистической значимости. Транскрипционная активность мРНК ИЛ-6 активируется транзиторно и нормализуется быстрее, чем уровни классических острофазовых белков.

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) на 1-е послеоперационные сутки (II этап)

| Параметр 1         | Параметр 2           | Коэффициент корреляции (R) | P-value   |
|--------------------|----------------------|----------------------------|-----------|
| Лейкоциты          | ЛИИ                  | 0,032                      | p = 0,866 |
| Лейкоциты          | С-реактивный белок   | -0,045                     | p = 0,815 |
| Лейкоциты          | Прокальцитонин       | 0,287                      | p = 0,123 |
| Лейкоциты          | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,218                      | p = 0,248 |
| ЛИИ                | С-реактивный белок   | 0,104                      | p = 0,585 |
| ЛИИ                | Прокальцитонин       | 0,353                      | p = 0,056 |
| ЛИИ                | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,012                      | p = 0,951 |
| С-реактивный белок | Прокальцитонин       | 0,174                      | p = 0,356 |
| С-реактивный белок | Экспрессия гена ИЛ-6 | -0,156                     | p = 0,411 |
| Прокальцитонин     | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,267                      | p = 0,154 |

На III и IV этапах (3-и и 7-е сутки, таблицы 14 и 15) корреляции между экспрессией гена ИЛ-6 и общепринятыми маркерами в основном слабые или умеренные, статистической значимости не достигают. Это связано с нормализацией лабораторных показателей по мере выздоровления. Отдельные связи (например, умеренная положительная корреляция между ЛИИ и СРБ на 3-и сутки) следует трактовать осторожно — с учётом небольшой выборки и низкой вариабельности показателей в группе с благоприятным исходом.

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) на 3-и сутки после операции (III этап)

| Параметр 1         | Параметр 2                | Коэффициент корреляции (R) | P-value          |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| Лейкоциты          | ЛИИ                       | 0,085                      | p = 0,653        |
| Лейкоциты          | С-реактивный белок        | -0,028                     | p = 0,883        |
| Лейкоциты          | Прокальцитонин            | -0,224                     | p = 0,234        |
| Лейкоциты          | Экспрессия гена ИЛ-6      | -0,224                     | p = 0,235        |
| <b>ЛИИ</b>         | <b>С-реактивный белок</b> | <b>0,471</b>               | <b>p = 0,009</b> |
| ЛИИ                | Прокальцитонин            | 0,032                      | p = 0,869        |
| ЛИИ                | Экспрессия гена ИЛ-6      | 0,002                      | p = 0,991        |
| С-реактивный белок | Прокальцитонин            | 0,045                      | p = 0,815        |
| С-реактивный белок | Экспрессия гена ИЛ-6      | 0,032                      | p = 0,866        |
| Прокальцитонин     | Экспрессия гена ИЛ-6      | 0,212                      | p = 0,260        |

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) на 7-е сутки после операции (IV этап)

| Параметр 1         | Параметр 2           | Коэффициент корреляции (R) | P-value   |
|--------------------|----------------------|----------------------------|-----------|
| Лейкоциты          | ЛИИ                  | -0,073                     | p = 0,702 |
| Лейкоциты          | С-реактивный белок   | 0,076                      | p = 0,691 |
| Лейкоциты          | Прокальцитонин       | 0,024                      | p = 0,901 |
| Лейкоциты          | Экспрессия гена ИЛ-6 | -0,259                     | p = 0,167 |
| ЛИИ                | С-реактивный белок   | -0,191                     | p = 0,311 |
| ЛИИ                | Прокальцитонин       | -0,163                     | p = 0,388 |
| ЛИИ                | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,104                      | p = 0,583 |
| С-реактивный белок | Прокальцитонин       | -0,284                     | p = 0,128 |
| С-реактивный белок | Экспрессия гена ИЛ-6 | -0,148                     | p = 0,435 |
| Прокальцитонин     | Экспрессия гена ИЛ-6 | 0,099                      | p = 0,603 |

Во 2-й группе мРНК ИЛ-6 повышалась в ответ на хирургическую травму, но в меньшей степени и на более короткий срок, чем при сепсисе. Устойчивых сильных корреляций с клинической тяжестью и лабораторными маркерами не формировалось. По мере нормализации состояния показатель быстро возвращался к контрольным значениям.

#### 4.2. Анализ прогностической значимости показателей

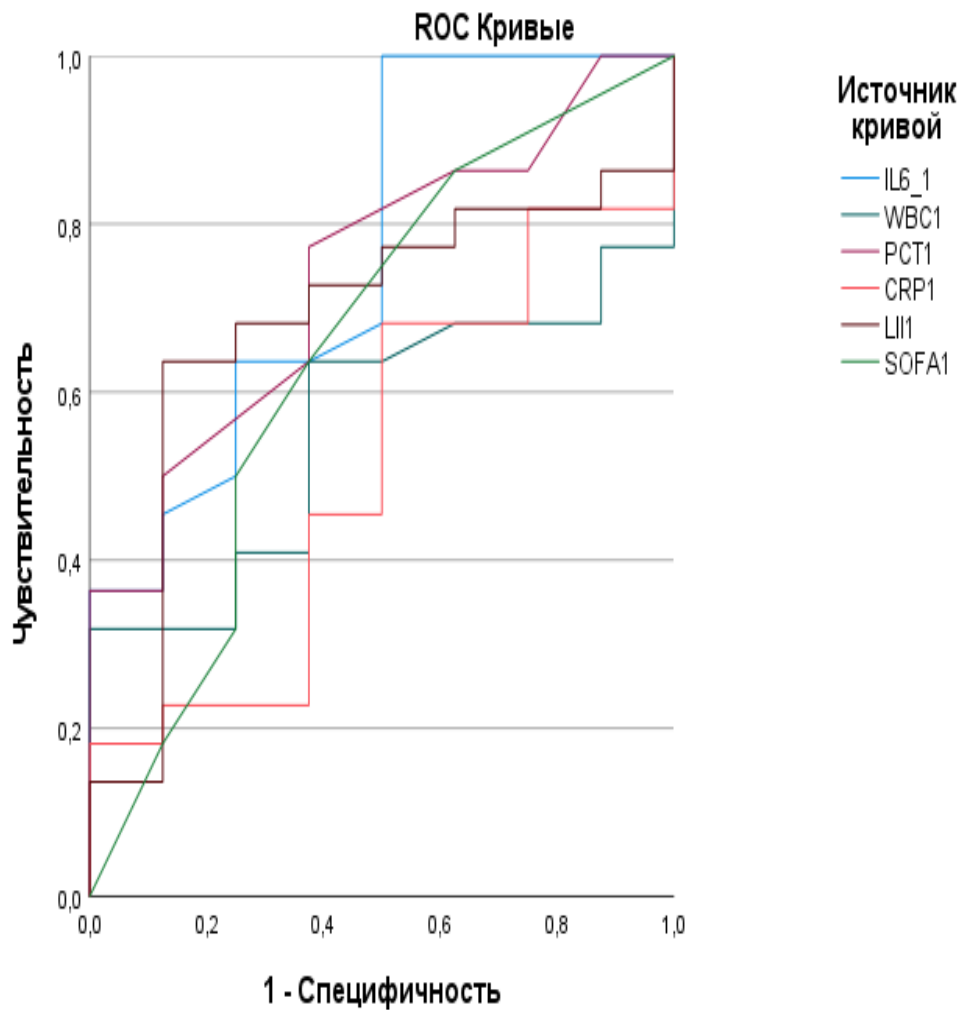
Для определения прогностической ценности исследуемых показателей был проведён ROC-анализ. Оценка прогностической значимости проводилась с помощью построения ROC-кривых для каждого исследуемого маркера.

ROC-анализ выполнялся для прогнозирования составной первичной конечной точки – септического шока и/или летального исхода (тяжёлое течение сепсиса), оцениваемой по факту завершения наблюдения. Данный исход зарегистрирован у 12 из 30 пациентов 1-й группы (40 %).

Графический анализ демонстрирует существенную разницу в прогностической ценности исследуемых маркеров (рисунок 15).

На ROC-кривых отчётливо видно, что экспрессия гена интерлейкина-6 и прокальцитонин имеют наибольшее удаление от линии случайного угадывания, что указывает на их более высокую способность прогнозировать тяжёлое течение

сепсиса по сравнению с традиционными лабораторными показателями. Кривые для лейкоцитарного индекса интоксикации и шкалы SOFA занимают промежуточное положение. Для общего количества лейкоцитов и С-реактивного белка ROC-кривые располагаются в непосредственной близости к диагональной линии, что отражает их низкую самостоятельную прогностическую ценность.



Примечание: все показатели оценивались на I этапе исследования, WBC1 – лейкоциты, LI1 – лейкоцитарный индекс интоксикации, CRP – С-реактивный белок, PCT – прокальцитонин, IL6\_1 – экспрессия гена интерлейкина-6, SOFA1 – баллы по шкале SOFA.

Рисунок 15 – Предиктивная информативность исследуемых показателей  
для оценки вероятности развития тяжелого течения сепсиса  
у пациентов 1-й группы

Количественная оценка результатов подтверждает визуальную интерпретацию (таблица 16).

Таблица 16 – ROC-анализ предикторов тяжелого течения сепсиса

| Показатель                    | Площадь под кривой (AUC) | 95 % ДИ     | P-value (Area=0,5) |
|-------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------|
| Лейкоциты (WBC1)              | 0,560                    | 0,354-0,765 | 0,622              |
| ЛИИ (LPI1)                    | 0,682                    | 0,471-0,892 | 0,133              |
| С-реактивный белок (CRP1)     | 0,511                    | 0,284-0,739 | 0,925              |
| Прокальцитонин (PCT1)         | 0,741                    | 0,553-0,930 | 0,046              |
| Экспрессия гена ИЛ-6 (IL-6_1) | 0,767                    | 0,569-0,965 | 0,028              |
| Шкала SOFA (SOFA1)            | 0,651                    | 0,411-0,890 | 0,214              |

Наибольшая площадь под ROC-кривой получена для экспрессии гена интерлейкина-6 (IL6\_1): AUC = 0,767 (95% ДИ 0,569-0,965;  $p = 0,028$ ). Показатель статистически значимо отличался от случайной модели и обладал удовлетворительной прогностической способностью в отношении тяжёлого течения сепсиса.

Вторым по величине AUC был прокальцитонин (PCT1) — 0,741 (95% ДИ 0,553–0,930;  $p = 0,046$ ). Его прогностическая ценность также статистически значима, однако по информативности он уступал экспрессии ИЛ-6.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (LPI1) занял промежуточное положение: AUC = 0,682 (95% ДИ 0,471–0,892;  $p = 0,133$ ), однако статистической значимости достигнуто не было.

Шкала SOFA (SOFA1) в данном анализе продемонстрировала AUC = 0,651 (95 % ДИ 0,411-0,890;  $p = 0,214$ ). Полученное значение указывает на умеренную прогностическую ценность шкалы SOFA, но в рамках нашей небольшой выборки статистически значимая прогностическая ценность шкалы SOFA и ЛИИ не была продемонстрирована, что, вероятно, связано с ограниченным числом событий и узким диапазоном баллов, а не с низкой прогностической ценностью этих показателей в целом. Шкала SOFA остаётся клинически полезным инструментом при комплексной оценке риска в сочетании с лабораторными маркерами.

Общее количество лейкоцитов (WBC1) показало AUC = 0,560 (95 % ДИ 0,354-0,765;  $p = 0,622$ ), что указывает на лишь незначительное превышение

площади над линией случайного угадывания и отсутствие статистической значимости. Самостоятельная прогностическая ценность лейкоцитоза/лейкопении для прогнозирования тяжёлого течения сепсиса, таким образом, ограничена.

С-реактивный белок (CRP1) продемонстрировал минимальную прогностическую способность:  $AUC = 0,511$  (95 % ДИ 0,284-0,739;  $p = 0,925$ ). Значение площади, практически равное 0,5, и высокое  $p$ -значение свидетельствуют о том, что CRP в рамках данного исследования не имеет значимой предсказательной ценности в отношении тяжёлого течения сепсиса.

Таким образом, и анализ ROC-кривых (рисунок 14), и количественные показатели ROC-анализа (таблица 16) указывают на наибольшую прогностическую информативность экспрессии гена интерлейкина-6 и прокальцитонина, тенденцию к прогностической значимости для лейкоцитарного индекса интоксикации и шкалы SOFA и низкую самостоятельную прогностическую ценность общего количества лейкоцитов и С-реактивного белка.

В таблице 17 приведены пороговые значения (Youden), чувствительность, специфичность, абсолютные показатели (TP/FN/TN/FP) и прогностические показатели для каждого предиктора (валидационная выборка:  $n = 30$ ; событие = 12, отсутствие события = 18).

Таблица 17 – Чувствительность, специфичность и прогностические показатели отдельных маркеров в отношении тяжёлого течения сепсиса

| Показатель          | Лейкоциты | ЛИИ  | СРБ  | ПКТ  | мРНК ИЛ-6 | Шкала SOFA |
|---------------------|-----------|------|------|------|-----------|------------|
| Порог (Youden)      | >12       | >10  | >150 | >8   | >3,0      | $\geq 8$   |
| Чувствительность, % | 50        | 67   | 42   | 75   | 83        | 58         |
| Специфичность, %    | 61        | 61   | 56   | 78   | 83        | 72         |
| TP                  | 6         | 8    | 5    | 9    | 10        | 7          |
| FN                  | 6         | 4    | 7    | 3    | 2         | 5          |
| TN                  | 11        | 11   | 10   | 14   | 15        | 13         |
| FP                  | 7         | 7    | 8    | 4    | 3         | 5          |
| PPV, %              | 46        | 53   | 38   | 69   | 77        | 58         |
| NPV, %              | 65        | 73   | 67   | 82   | 88        | 72         |
| LR+                 | 1,28      | 1,72 | 0,95 | 3,41 | 4,88      | 2,07       |
| LR-                 | 0,82      | 0,54 | 1,04 | 0,32 | 0,2       | 0,58       |

Примечание: PPV и NPV приведены при предположительной превалентности тяжёлого течения в валидационной выборке (40 %). LR+ — отношение правдоподобия при положительном результате; LR- — отношение правдоподобия при отрицательном результате.

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). Лейкоцитарный индекс интоксикации ( $>10$  абс. ед.) и шкала оценки органной дисфункции SOFA ( $\geq 8$  баллов) продемонстрировали промежуточную прогностическую ценность. Для лейкоцитарного индекса интоксикации чувствительность составила 67 %, специфичность – 61 %, PPV – 53 %, NPV – 73 %, LR+ 1,72, LR- 0,54; для шкалы SOFA: чувствительность – 58 %, специфичность – 72 %, PPV – 58 %, NPV – 72 %, LR+ 2,07, LR- 0,58. Общий уровень лейкоцитов ( $>12 \times 10^9/\text{л}$ ) и С-реактивный белок ( $>150$  мг/л) показали низкую прогностическую ценность.

#### **4.3. Ассоциация экспрессии гена интерлейкина-6 с тяжестью органной дисфункции**

Установлено, что у пациентов с сепсисом (1-я группа) характер и сила связи между экспрессией мРНК ИЛ-6 и тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA зависят от этапа заболевания.

На I этапе статистически значимой корреляции не выявлено ( $R = 0,223$ ;  $p = 0,235$ ), что отражает опережающий, преимущественно молекулярный характер активации цитокинового звена по отношению к клинически выраженной органной дисфункции.

На II этапе (1-е сутки интенсивной терапии) появляется умеренная положительная корреляция между уровнем мРНК ИЛ-6 и баллом SOFA:  $R = 0,394$  ( $p = 0,031$ ), что свидетельствует о синхронизации молекулярной активации и клинического состояния. Это указывает на то, что более высокие значения экспрессии гена ИЛ-6 ассоциируются с более высокими баллами по шкале SOFA

и, соответственно, с более выраженной полиорганной недостаточностью в фазе максимальной активности системного воспалительного ответа.

На III и IV этапах (3 и 7 сутки) по мере купирования воспаления и регресса органной дисфункции корреляция между уровнем мРНК ИЛ-6 и баллами SOFA ослабевает и теряет статистическую значимость, что указывает на снижение информативности экспрессии гена ИЛ-6 для оценки текущей степени воспалительной реакции на поздних стадиях заболевания.

Патогенетическое обоснование выявленной связи заключается в том, что ИЛ-6 является важным медиатором системной воспалительной реакции, запускающим каскад реакций, приводящих к повреждению эндотелия, нарушению микроциркуляции, гипоперфузии тканей и развитию органной дисфункции [2, 15]. Чем выше и длительнее сохраняется активация ИЛ-6-опосредованных путей, тем выше риск формирования множественной органной недостаточности.

Клиническая значимость данной корреляции подтверждается тем, что уровень экспрессии гена интерлейкина-6 на ранних этапах (особенно в сочетании с оценкой по шкале SOFA на 1-е сутки) выступает индикатором высокого риска осложненного течения и может рассматриваться как предиктор развития множественной органной дисфункции. Сочетание резко повышенной мРНК ИЛ-6, высоких исходных и сохраняющихся баллов шкалы SOFA и недостаточного снижения этих показателей в динамике в литературе и по данным нашего наблюдательного анализа ассоциируется с более тяжёлым и затяжным течением, что требует повышенного внимания к таким пациентам [94, 124].

Практическая значимость данной взаимосвязи заключается в том, что определение уровня мРНК ИЛ-6 может служить дополнительным критерием для стратификации риска развития множественной органной дисфункции и определения тяжести состояния пациента, особенно при интерпретации в сочетании со шкалой SOFA и маркерами воспаления. Это особенно актуально в условиях, когда классические показатели дают недостаточно полную картину патологического процесса.

#### 4.4. Обсуждение результатов

Проведенное исследование продемонстрировало высокую диагностическую и прогностическую ценность экспрессии гена ИЛ-6 при сепсисе. Раннее и более выраженное повышение экспрессии гена интерлейкина-6 по сравнению с общепринятыми лабораторными маркерами воспаления позволяет своевременно диагностировать развитие генерализации воспалительной реакции [1].

На I этапе исследования у пациентов 1-й группы экспрессия гена ИЛ-6 была существенно повышена и не демонстрировала статистически значимых корреляций с классическими маркерами воспаления (лейкоциты, ЛИИ, С-реактивный белок, прокальцитонин) и баллами по шкале SOFA, что отражает относительную автономность ранней молекулярной активации цитокинового каскада от развернутой клинико-лабораторной картины сепсиса.

Уже на II этапе (1-е сутки интенсивной терапии) профиль взаимосвязей менялся: экспрессия гена ИЛ-6 начинала статистически значимо коррелировать с тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA ( $R = 0,394$ ;  $p = 0,031$ ). Это свидетельствует о том, что по мере генерализации воспалительного ответа молекулярно-генетический маркер мРНК ИЛ-6 частично синхронизируется с общей тяжестью состояния и отражает совокупную нагрузку воспаления и органной дисфункции.

На III этапе (3-и сутки) экспрессия гена ИЛ-6 сохраняла умеренные связи с отдельными показателями (например, с количеством лейкоцитов:  $R = 0,381$ ;  $p = 0,038$ ), что указывает на начало рассогласования динамики мРНК ИЛ-6 и «классических» маркеров по мере клинического улучшения.

Таким образом, экспрессия гена интерлейкина-6 на самом раннем этапе выступает как относительно автономный по динамике маркер, фиксирующий первичную молекулярную активацию воспаления, а в фазу максимальной выраженности септического процесса (1-е сутки) становится индикатором тяжести состояния, коррелирующим с органной дисфункцией (шкала SOFA).

Независимость экспрессии гена интерлейкина-6 от классических маркеров воспаления именно на ранних этапах заболевания ассоциирована с особенностями его молекулярного механизма действия [1]. В отличие от традиционных показателей, отражающих уже сформировавшиеся системные изменения в периферической крови, экспрессия гена интерлейкина-6 регистрирует активацию транскрипционных процессов на уровне иммунокомпетентных клеток.

Отсутствие стойкой и сильной корреляции с классическими показателями на раннем этапе, а также различия в динамике в последующем позволяют рассматривать экспрессию гена интерлейкина-6 как относительно самостоятельный маркер, дополняющий, а не дублирующий информацию, получаемую при оценке общепринятых параметров воспаления. Это особенно важно именно в дебюте заболевания, когда общепринятые маркеры могут ещё не отражать полноту патологического процесса.

ROC-анализ продемонстрировал, что в 1-й группе мРНК ИЛ-6 имеет удовлетворительную дискриминационную способность для раннего предсказания тяжелого течения септического процесса и при комбинации с прокальцитонином и шкалой SOFA повышает чувствительность и специфичность.

Таким образом, автономность и фазный характер изменений экспрессии гена ИЛ-6 дополняют стандартные маркеры и позволяют получить информацию о динамике воспалительного процесса, недоступную при использовании общепринятых показателей.

#### **4.5. Факторы, влияющие на прогноз**

Согласно литературным данным, своевременное начало антибактериальной терапии играет решающую роль в исходе заболевания. Раннее назначение антибактериальных препаратов позволяет предотвратить прогрессирование инфекционного процесса и развитие полиорганной дисфункции, что существенно снижает риск летального исхода. Крупные исследования показали, что каждый час задержки начала адекватной антибактериальной терапии при септическом шоке ассоциирован с ростом летальности [92, 116]. В нашем исследовании более

позднее начало терапии ( $> 24-36$  ч) также было ассоциировано с большей длительностью органной дисфункции и более высокой летальностью (см. параграф 3.1), однако точная почасовая зависимость не оценивалась.

Тяжесть состояния пациента на момент госпитализации, оцениваемая по шкале SOFA, отражает степень вовлечённости органов в патологический процесс. Высокие баллы при поступлении указывают на тяжёлое течение заболевания и необходимость более интенсивной терапии, что может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе [133].

Уровень прокальцитонина при первичном обследовании также является важным прогностическим маркером, отражающим тяжесть бактериальной инфекции и генерализацию процесса. Особенно неблагоприятным считается уровень прокальцитонина выше 10 нг/мл, что указывает на развитие тяжёлого сепсиса [119, 120, 122, 135].

Изменения маркеров воспаления в первые сутки лечения позволяют оценить эффективность проводимой терапии. Положительная динамика указывает на правильность выбранной тактики и высокую вероятность выздоровления, тогда как отсутствие изменений или ухудшение показателей требует немедленной коррекции лечения [95, 103, 113].

Возраст пациента существенно влияет на исход заболевания. У пожилых пациентов наблюдаются более тяжёлое течение, замедленная динамика выздоровления и повышенная частота осложнений. Это связано с возрастными изменениями иммунной системы и снижением компенсаторных возможностей организма [118].

Наличие сопутствующих заболеваний значительно ухудшает прогноз за счёт снижения резервов организма и нарушения компенсаторных механизмов. Множественные сопутствующие патологии создают дополнительную нагрузку на органы и системы, ограничивают возможности интенсивной терапии и увеличивают риск развития осложнений [125].

Оценка всех факторов в совокупности позволяет определить группу риска по тяжести течения заболевания, выработать оптимальную тактику лечения и

своевременно корректировать терапию. При этом важно учитывать, что совокупность факторов имеет особое значение: например, пожилой возраст в сочетании с высоким уровнем прокальцитонина и множественной коморбидностью создаёт крайне неблагоприятный прогноз даже при относительно невысоких показателях шкалы SOFA. По данным нашего наблюдательного анализа сочетание пожилого возраста, высокой коморбидной отягощённости, повышенного уровня ПКТ и экспрессии гена ИЛ-6 чаще встречалось у пациентов с тяжёлым течением и неблагоприятным исходом, и эти переменные были включены в состав прогностического индекса.

Своевременное начало терапии на фоне относительно невысоких показателей маркеров воспаления и отсутствия тяжёлой коморбидности может обеспечить благоприятный исход даже при изначально высоком уровне экспрессии гена ИЛ-6. Таким образом, исход заболевания формируется на основе анализа всех факторов, где каждый показатель вносит свой вклад в общую картину тяжести состояния и определяет тактику лечения.

Разработанный прогностический индекс основан на сочетании указанных факторов и в нашей выборке продемонстрировал перспективную прогностическую точность, однако его клиническое использование требует внешней валидации на расширенных независимых когортах.

## ГЛАВА 5. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОЗА СЕПСИСА

### 5.1. Разработка прогностического индекса

Создание прогностического индекса было направлено на количественную оценку суммарной тяжести системной воспалительной реакции и множественной органной дисфункции у пациентов с сепсисом. Разработанный прогностический индекс (ПИ) представляет собой эвристический интегральный скор, отражающий концептуальный подход к комплексной оценке риска тяжёлого течения сепсиса.

При планировании исследования рассматривалась возможность построения многовариантной прогностической модели на основе логистической регрессии, однако с учётом ограниченного объёма проспективной выборки ( $n = 90$ , в том числе 30 пациентов с сепсисом) и малого числа неблагоприятных исходов построение регрессионной модели с большим числом предикторов было признано методологически некорректным из-за высокого риска переобучения и статистической нестабильности коэффициентов. Попытки построения логистических моделей с 2–3 предикторами (ИЛ-6 + SOFA или ИЛ-6 + ПКТ) не давали устойчивых коэффициентов и существенно не превосходили по AUC интегральный ПИ, что повлияло на выбор более простого скорингового подхода. С учётом этого ПИ был сформирован как суммарная оценка риска на основании результатов одномерного ROC-анализа и клинико-патогенетической значимости показателей. Весовые коэффициенты заданы эвристически, с учётом данных ROC-анализа и патогенетической роли показателей, без формальной оптимизации.

По данным ROC-анализа и литературным данным была подтверждена наибольшая информативность для прогноза тяжёлого течения сепсиса у экспрессии гена интерлейкина-6 и прокальцитонина. Важное место занимала также шкала SOFA как интегральный показатель тяжести органной дисфункции [126, 128]. Общепринятые маркеры воспаления (С-реактивный белок, общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации) показали более низкую, но дополнительную прогностическую ценность.

С учётом этих данных для включения в интегральный индекс были выбраны: экспрессия гена ИЛ-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКТ), суммарный балл по шкале SOFA, С-реактивный белок (СРБ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), общее количество лейкоцитов (ОКЛ), модифицирующие параметры (МП) – возраст и выраженность коморбидности.

Далее для всех показателей была выполнена нормализация, что позволило привести их к единой шкале и суммировать в одном индексе. 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 характерно для клинической логики «плато» риска при экстремально высоких уровнях маркеров. Нормализация показателей проводилась для приведения всех параметров к единому масштабу измерения, что обеспечивало корректное суммирование различных клинико-лабораторных данных в единый прогностический индекс.

Максимальные значения для нормализации показателей были выбраны как реалистичные клинические пороговые уровни, соответствующие тяжёлому течению септического процесса, на основе данных литературы и распределения значений в нашей выборке (таблица 18).

Таблица 18 – 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 лейкоцитов выполнялась по U-образной шкале по формуле:  $ОКЛ_{норм} = \frac{X_{max} - X_{fact}}{X_{max} - X_{min}}$ , где  $X_{fact}$  – фактическое содержание лейкоцитов ( $\times 10^9/л$ ),  $X_{min} = 4,0 \times 10^9/л$ ,  $X_{max} = 30,0 \times 10^9/л$ , если  $ОКЛ_{норм} > 1$ , то  $ОКЛ_{норм} = 1$ .

После нормализации каждому показателю были присвоены относительные весовые коэффициенты, отражающие его вклад в интегральную оценку риска.

При определении весовых коэффициентов для отдельных предикторов учитывались три ключевых аспекта:

- результаты ROC-анализа (наибольшие значения AUC были получены для экспрессии гена ИЛ-6 и прокальцитонина, промежуточные – для шкалы SOFA и ЛИИ, минимальные – для общего количества лейкоцитов и С-реактивного белка);
- клинико-патогенетическая роль каждого показателя (мРНК ИЛ-6 как ранний молекулярный медиатор системного воспалительного ответа, прокальцитонин как относительно специфичный маркер бактериальной инфекции, шкала SOFA как интегральный показатель органной дисфункции, С-реактивный белок, лейкоцитарный индекс интоксикации и общее количество лейкоцитов – как традиционные острофазовые и клеточные маркеры, возраст и коморбидность – как модифицирующие факторы общего риска);
- необходимость сохранить модель достаточно простой и интерпретируемой в условиях ограниченного объёма выборки и малого числа событий.

Веса компонентов ПИ (0,35 для ИЛ-6, 0,25 для ПКТ, 0,18 для шкалы SOFA и более низкие значения для СРБ, ЛИИ, ОКЛ и модифицирующих параметров) были выбраны таким образом, чтобы качественно отразить их относительный вклад в риск тяжёлого течения сепсиса (ИЛ-6 > ПКТ > SOFA > СРБ > ЛИИ > ОКЛ > модификаторы), а не как точные  $\beta$ -коэффициенты формальной регрессионной модели.

Таким образом, прогностический индекс ПИ представляет собой интегральную шкалу, в которой структура и иерархия весов основаны на сочетании

объективных ROC-характеристик, клинико-патогенетических данных и требований практической простоты, и носят предварительный характер с точки зрения математической калибровки. В результате экспрессии гена ИЛ-6, как наиболее раннему и информативному молекулярно-генетическому маркеру, был присвоен наибольший вес, несколько меньший вес – прокальцитонину, промежуточный – баллам по шкале SOFA, и более низкие веса – традиционным воспалительным маркерам (СРБ, ЛИИ, ОКЛ) и модифицирующим параметрам.

Полученный вариант прогностического индекса имеет следующий вид:

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

- ИЛ-6<sub>норм</sub>, ПКТ<sub>норм</sub>, SOFA<sub>норм</sub>, СРБ<sub>норм</sub>, ЛИИ<sub>норм</sub>, ОКЛ<sub>норм</sub> - нормализованные значения соответствующих показателей;
- МП – интегральная оценка модифицирующих параметров (возраст и коморбидность), рассчитываемая по таблице 19.

Таблица 19 – 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              |

Суммарный балл МП (0–7) отражает возрастное и коморбидное отягощение и в индексе выступает как корректирующий аддитивный компонент, усиливающий итоговую оценку риска у пациентов пожилого возраста и с выраженной сопутствующей патологией.

Таким образом, полученный прогностический индекс (ПИ) качественно отражает относительный вклад ранних молекулярных маркеров системного воспаления (экспрессия гена ИЛ-6), маркеров бактериальной нагрузки

(прокальцитонин), выраженности органной дисфункции (шкала SOFA), традиционных острофазовых и клеточных показателей (С-реактивный белок, ЛИИ, общее количество лейкоцитов), возрастно-коморбидного фона (модифицирующие параметры) в общий риск тяжёлого течения сепсиса.

## **5.2. Валидация прогностического индекса: ROC-анализ и стратификация риска**

С целью независимой оценки дискриминационной способности прогностического индекса (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.

Для верификации репрезентативности валидационной выборки выполнен сравнительный анализ доступных в обеих группах переменных без учёта экспрессии гена ИЛ-6: возраста, полового состава, исходного балла по шкале SOFA, уровня прокальцитонина, С-реактивного белка, лейкоцитарного индекса интоксикации, общего количества лейкоцитов, а также частоты основных коморбидностей.

Для количественных переменных выбирали t-критерий при нормальном распределении или критерий Манна–Уитни при нарушении нормальности; для категориальных —  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Во всех сравнениях различия между валидационной и обучающей когорками были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о сопоставимости групп по перечисленным клиническим и лабораторным характеристикам. Следовательно, валидационная выборка адекватна для независимой оценки дискриминационной способности ПИ при отсутствии данных по молекулярным маркерам.

Площадь под ROC-кривой для ПИ в этой группе составила  $AUC = 0,81$  (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 Se и Sp получены на небольшой дополнительной выборке (30 пациентов, ограниченное число тяжёлых исходов) и носят ориентировочный характер; их нельзя переносить на другие популяции без дополнительной проверки.

Для визуальной оценки калибровки пациенты были разделены на десять децильных групп по предсказанным вероятностям; в каждой группе рассчитаны средняя предсказанная вероятность и наблюдаемая доля сепсиса (рисунок 16).

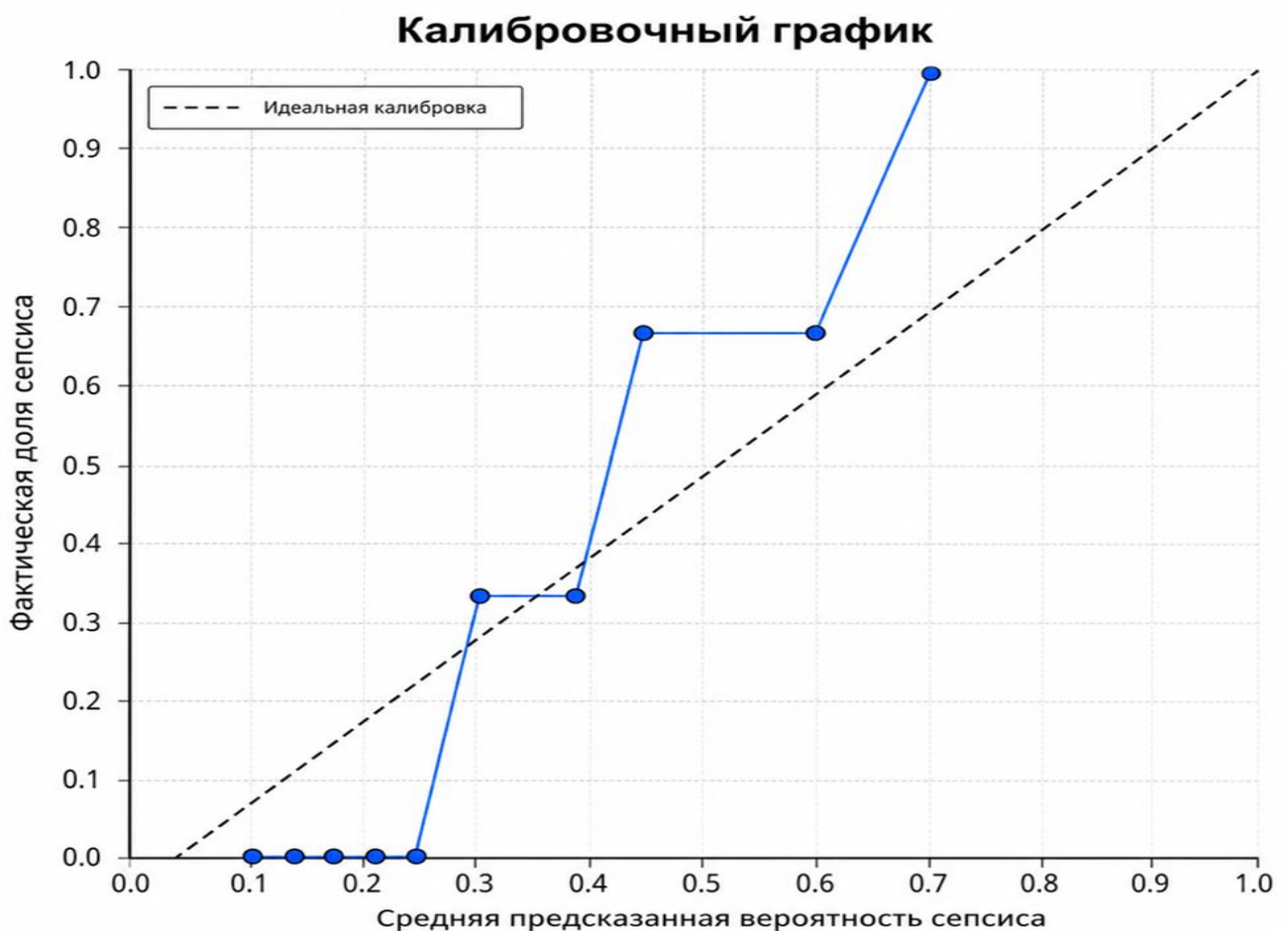


Рисунок 16 – Калибровочный график прогностического индекса

На калибровочном графике приведена диагональ идеальной калибровки (биссектриса); близость точек к диагонали отражает согласованность прогнозных вероятностей с наблюдаемыми частотами исхода.

Эти данные свидетельствуют о хорошей дискриминационной способности индекса в пределах изученной выборки и в целом согласуются с результатами основного анализа. Вместе с тем небольшой объём дополнительной выборки и ограниченное число тяжёлых исходов предполагают необходимость дальнейшего уточнения ПИ и его пороговых значений по мере накопления клинического материала.

На основании анализа ROC-кривой и калибровочного графика были выделены ориентировочные пороговые диапазоны ПИ для стратификации риска (таблица 19).

Следует подчеркнуть, что представленные в таблице 20 тактические ориентиры носят иллюстративный характер и основаны на интеграции ПИ с действующими клиническими рекомендациями; они не претендуют на роль самостоятельного стандарта лечения и требуют валидации в более крупных клинических исследованиях.

Таблица 20 – Оценка тяжести течения осложнённых воспалительных заболеваний почек на основе прогностического индекса

| Диапазон значений | Тяжесть течения | Потенциальные ориентиры тактики в рамках существующих КР и SSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\leq 0,5$        | Лёгкое течение  | Наблюдение не менее 24 часов в ОАРИТ.<br>Мониторинг витальных функций, темпа диуреза, лабораторных показателей.<br>Старт или продолжение стандартной антимикробной терапии в соответствии с КР «Сепсис у взрослых» (ранняя эмпирическая АБТ, последующая деэскалация по результатам посевов), санация урогенного очага, базовая органопротективная поддержка (коррекция гидратации, электролитов, гликемии). |

Продолжение таблицы 20

| Диапазон значений | Тяжесть течения       | Потенциальные ориентиры тактики в рамках существующих КР и SSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,51-0,75         | Среднетяжелое течение | <p>Наблюдение 1–3 суток в ОАРИТ.</p> <p>Мониторинг витальных функций, темпа диуреза, повторная оценка по шкале SOFA, динамика СРБ, ПКТ, лейкоцитоза, ЛИИ, экспрессии гена ИЛ-6 1 раз в сутки.</p> <p>Проведение ранней целенаправленной терапии в соответствии с КР «Сепсис у взрослых» и SSC: своевременная санация и дренирование мочевых путей, адекватная инфузионная терапия с ориентацией на показатели перфузии (<math>MAP \geq 65</math> мм рт. ст., лактат), раннее назначение эмпирической АБТ с учётом локальных данных по резистентности, последующая дезэскалация. Органопротективные мероприятия: нефро- и кардиопротекция, профилактика и ранняя коррекция ОПП, респираторная поддержка (кислородотерапия, НИВЛ по показаниям), профилактика тромбоэмболических осложнений и стресс-язв.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 0,76-0,90         | Тяжёлое течение       | <p>Наблюдение не менее 3–5 суток в условиях ОАРИТ с непрерывным мониторингом гемодинамики и дыхания, повторная оценка по шкале SOFA, динамика СРБ, ПКТ, лейкоцитоза, ЛИИ, экспрессии гена ИЛ-6 дважды в сутки.</p> <p>Реализация полного комплекса мероприятий согласно SSC и КР «Сепсис у взрослых»: ранняя санация урогенного очага (декомпрессия, нефростомия, удаление/дренирование), ранняя эмпирическая АБТ широкого спектра с последующим пересмотром по данным микробиологического исследования; эскалация антибиотикотерапии (смена/усиление схемы, использование резервных препаратов и комбинированных режимов при признаках неэффективности в первые 24–48 часов), после стабилизации – дезэскалация.</p> <p>Интенсивная органопротективная терапия: оптимизированная инфузионная стратегия (избегание гипер- и гиповолемии), вазопрессорная поддержка (в первую очередь норадреналин) при персистирующей гипотензии, респираторная поддержка (кислородотерапия, НИВЛ или ИВЛ по показаниям), нефропротекция, раннее выявление и лечение СА-ОПП (с рассмотрением вопросов о начале ЗПТ), коррекция метаболических и коагуляционных нарушений, нутритивная поддержка согласно ESPEN.</p> |

Продолжение таблицы 20

| Диапазон значений | Тяжесть течения        | Потенциальные ориентиры тактики в рамках существующих КР и SSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 0,9             | Крайне тяжёлое течение | <p>Продолжительное лечение в ОАРИТ (обычно более 5 суток) в режиме мультиорганной поддержки. Проведение всего комплекса мероприятий при септическом шоке согласно SSC и КР «Сепсис у взрослых»: санация очага, интенсивная комбинированная АБТ с обязательной эскалацией при отсутствии эффекта в течение 24-48 часов, непрерывный гемодинамический мониторинг (вплоть до инвазивных методов, по показаниям), высокодозная вазопрессорная и при необходимости инотропная поддержка, протективная ИВЛ, расширенная органопротективная терапия.</p> <p>Рассмотрение вопроса о раннем применении эфферентных методов детоксикации (продлённые методы ЗПТ, гемодиафильтрация, в т. ч. с oxi-мембранами, сорбционные технологии) при признаках тяжёлой эндотоксемии, СА-ОПП и сохраняющейся высокой цитокиновой активности, несмотря на стандартные мероприятия. Регулярная переоценка тактики, в том числе возможности деэскалации терапии по мере стабилизации состояния.</p> |

### 5.3. Клинические примеры применения прогностического индекса

#### *Пример №1 (пациент с тяжёлым течением сепсиса)*

Пациентка К., 68 лет, диагноз:

Основное заболевание: Мочекаменная болезнь, камень нижней трети правого мочеточника. Уретерогидронефроз справа с нарушением выделительной функции почки. Хронический пиелонефрит в стадии обострения.

Осложнение: Острый правосторонний пиелонефрит. Урогенный септический шок.

Сопутствующее заболевание: Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения II ФК. Артериальная гипертензия III стадии, риск ССО 4. Ожирение II степени.

Заболела остро, появились боль в поясничной области справа, слабость, потливость, озноб, частое и болезненное мочеиспускание. Самообращением доставлена в УКБ №1 имени С.Р. Миротворцева г. Саратова.

При поступлении кожный покров гиперемирован, горячий на ощупь, гипертермия до 39,7°C. Дыхание спонтанное, тахипноэ, ЧДД до 24 в мин. Гемодинамические показатели нестабильные – артериальная гипотензия с АД<sub>сист</sub> 80 мм рт.ст. и АД<sub>диаст</sub> 40 мм рт.ст., тахикардия с ЧСС до 125 уд/мин.

При пальпации поясничной области справа и при глубоком вдохе отмечается болезненность. Симптом Пастернацкого справа положительный.

При поступлении: SOFA 7 баллов, лейкоциты  $2,8 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарный индекс интоксикации 12,5 абс. ед., сывороточный прокальцитонин 7,5 нг/мл, С-реактивный белок 151,1 мг/л. Полученные результаты исследований указывали на переход воспаления из локальной формы в системную и наличие органной дисфункции.

КТ органов забрюшинного пространства: правая почка увеличена в объёме, утолщение фасции Герота, гиповаскулярные очаги в паренхиме, камень в нижней трети мочеточника диаметром 9 мм. Выполнена чрескожная пункционная нефростомия.

В условиях ОАР проводилась комплексная интенсивная терапия в соответствии с КР МЗ РФ «Сепсис у взрослых». В первые часы госпитализации начата эмпирическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия: внутривенно меропенем 1,0 г 3 раза в сутки в сочетании с ванкомицином 15-20 мг/кг с последующей коррекцией дозы под контролем функции почек. Через 72 часа, после получения результатов микробиологического исследования крови и мочи с определением чувствительности возбудителя и на фоне клинико-лабораторного улучшения, проведена дезэскалация до монотерапии карбапенемом. Проводилась ранняя санация урогенного очага – чрескожная пункционная нефростомия с дренированием чашечно-лоханочной системы.

Инфузионная терапия осуществлялась сбалансированными кристаллоидными растворами с целью восстановления эффективного объёма циркулирующей крови, поддержания адекватной перфузии и диуреза, под контролем показателей гемодинамики, лактата и выделительной функции почек.

Для коррекции артериальной гипотензии использовалась вазопрессорная поддержка норэпинефрином с титрованием дозы до достижения целевого среднего артериального давления  $\geq 65$  мм рт.ст.

Проводились дезинтоксикационная и органопротективная терапия (нефро-, гастро- и гепатопротекция, коррекция водно-электролитного и кислотно-основного баланса), нутритивная поддержка с ранним началом энтерального питания. Осуществлялась респираторная поддержка с подачей увлажнённого кислорода через назальные канюли с мониторингом сатурации и газового состава крови с готовностью к переводу на ИВЛ при ухудшении состояния. Проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах, эластическая компрессия нижних конечностей).

Через 24 часа от начала интенсивной терапии показатели имели следующие значения: SOFA 11 баллов, лейкоциты  $32,1 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарный индекс интоксикации 21,6 абс. ед., сывороточный прокальцитонин 15,8 нг/мл, С-реактивный белок 245,8 мг/л. На 3-й день лечения отмечалось снижение SOFA до 5 баллов, уровня лейкоцитов до  $16,8 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарного индекса интоксикации до 6,57 абс. ед., сывороточного прокальцитонина до 4,8 нг/мл, С-реактивного белка до 103,7 мг/л. К 7-м суткам наблюдалась нормализация показателей: SOFA 0 баллов, уровень лейкоцитов  $8,9 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарный индекс интоксикации 2,33 абс. ед., сывороточный прокальцитонин 1,8 нг/мл, С-реактивный белок 37,5 мг/л. Прослеживалась следующая динамика по уровню экспрессии гена интерлейкина-6: на момент поступления 3,4 отн.ед., через 24 часа – 2,95 отн.ед., на 3-и сутки лечения – 1,23 отн.ед., на 7-е сутки терапии – 0,11 отн.ед.

В ходе лечения у пациентки последовательно рассчитывали прогностический индекс (ПИ): при поступлении – 0,78, через 24 часа интенсивной терапии – 0,84, на 3-и сутки – 0,47, на 7-е сутки – 0,22.

Значения индекса последовательно снижались из зоны тяжёлого (0,78 и 0,84) в зону среднетяжёлого (0,47), а затем в зону лёгкого течения (0,22), что было сопоставимо с улучшением клинического состояния пациентки и положительной

динамикой других показателей генерализации воспаления и органной дисфункции.

*Пример №2 (пациент с крайне тяжёлым течением сепсиса)*

Пациент П., 62 лет, диагноз:

Основное заболевание: Мочекаменная болезнь, камень лоханочно-мочеточникового сегмента левой почки. Обструктивный уретерогидронефроз слева с резким снижением выделительной функции.

Осложнение: Острый левосторонний гнойный пиелонефрит. Урогенный септический шок. Сепсис-ассоциированное острое повреждение почек (KDIGO 3).

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа. Артериальная гипертензия III стадии, риск ССО 4. Ожирение I степени.

Заболел остро, появились интенсивная боль в поясничной области слева, лихорадка до 39,5°C, озноб, выраженная слабость, олигурия. Госпитализирован самообращением в УКБ №1 имени С.Р. Миротворцева.

При поступлении в ОАР кожный покров гиперемирован, сухой, горячий на ощупь, ЧДД 28 в мин, SpO<sub>2</sub> 92 % на кислороде через маску. Гемодинамика нестабильная: АД<sub>сист</sub> 85 мм рт.ст., АД<sub>диаст</sub> 40 мм рт.ст., ЧСС 128 уд/мин, холодные конечности, капиллярное наполнение >3 с. Диурез менее 0,3 мл/кг/ч.

При поступлении: SOFA 12 баллов; лейкоциты  $1,9 \times 10^9/\text{л}$  (лейкопения на фоне выраженного токсического сдвига формулы), лейкоцитарный индекс интоксикации 18,4 абс. ед.; сывороточный прокальцитонин 32,0 нг/мл; С-реактивный белок 228,5 мг/л; креатинин 412 мкмоль/л, мочевины 23,4 ммоль/л; лактат 4,8 ммоль/л. Уровень мРНК интерлейкина-6 на момент поступления составлял 6,2 отн. ед. Был рассчитан прогностический индекс, он составил 1,01, что соответствовало зоне крайне тяжёлого течения.

КТ органов брюшинного пространства: левая почка увеличена, отёчная, утолщение фасции Герота, неоднородность паренхимы с участками сниженной васкуляризации, конкремент лоханочно-мочеточникового сегмента диаметром 11

мм, расширение чашечно-лоханочной системы. Выполнена экстренная чрескожная пункционная нефростомия слева с получением мутной гнойной мочи.

С первых часов проводилась интенсивная терапия согласно КР МЗ РФ «Сепсис у взрослых»: ранняя эмпирическая комбинированная антибактериальная терапия, вазопрессорная поддержка норадреналином с титрованием дозы, инфузионная терапия с контролем перфузии, респираторная поддержка, органопротективные и метаболические мероприятия.

В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью и выраженной гемодинамической нестабильностью в первые часы госпитализации пациент был переведён на искусственную вентиляцию лёгких в протективном режиме с ограничением дыхательных объёмов и давлений в дыхательных путях. Параметры респираторной поддержки подбирались индивидуально с учётом показателей газообмена и гемодинамики.

С учётом крайне тяжёлого состояния, выраженной эндогенной интоксикации, нарастающего СА-ОПП на 1-е сутки в условиях ОАР начата продлённая вено-венозная гемодиализация на аппарате Prismaflex с использованием сетов oXiris в режиме CVVHDF, с системной гепариновой антикоагуляцией под контролем АЧТВ. ПИ был рассчитан ретроспективно и соответствовал зоне крайне тяжёлого течения, что согласовывалось с клиническим решением о раннем подключении эфферентной терапии.

Динамика показателей: через 24 часа от начала интенсивной терапии и гемодиализации: SOFA 14 баллов, лейкоциты  $24,7 \times 10^9/\text{л}$ , ЛИИ 22,3 абс. ед., прокальцитонин 40,5 нг/мл, С-реактивный белок 262,0 мг/л, креатинин 398 мкмоль/л, лактат 3,9 ммоль/л. Экспрессия гена ИЛ-6 – 4,8 отн. ед. Прогностический индекс (ПИ) составил 1,02 (зона крайне тяжёлого течения, требующая продолжения мультиорганной поддержки и эфферентной терапии).

На 3-и сутки лечения, на фоне продолжающейся интенсивной терапии и завершённого курса продлённой вено-венозной гемодиализации, показатель шкалы SOFA снизился до 9 баллов, лейкоциты  $14,9 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарный индекс интоксикации 9,7 абс. ед., прокальцитонин 12,6 нг/мл, С-реактивный белок 145,3

мг/л, креатинин 268 мкмоль/л, лактат 2,1 ммоль/л. Уровень экспрессии гена ИЛ-6 уменьшился до 1,7 отн. ед. Снижение ПИ до 0,69 сопровождалось клинико-лабораторным улучшением и позволило подтвердить обоснованность решения об отмене эфферентной терапии при сохранении интенсивной органопротективной терапии.

К 7-м суткам лечения: состояние пациента с положительной динамикой, SOFA 4 балла, лейкоциты  $9,6 \times 10^9$ /л, ЛИИ 3,1 абс. ед., прокальцитонин 2,4 нг/мл, С-реактивный белок 58,9 мг/л, креатинин 162 мкмоль/л, лактат 1,4 ммоль/л. Экспрессия гена ИЛ-6 составила 0,19 отн. ед. Пациент переведён на самостоятельное дыхание, вазопрессорная поддержка отменена, диурез стабилизирован без проведения ЗПТ. Прогностический индекс к 7-м суткам снизился до 0,28 (зона лёгкого течения).

Таким образом, у данного больного изначально регистрировались чрезвычайно высокие значения экспрессии гена ИЛ-6 и прогностического индекса (ПИ > 0,9), соответствующие крайне тяжёлому течению сепсиса и требующие проведения расширенного комплекса интенсивной терапии, включая раннюю продлённую вено-венозную гемодиализацию. Последовательное снижение ПИ с 1,01 и 1,02 до 0,69, а затем до 0,28 сопровождалось регрессом клинико-лабораторных признаков генерализации воспаления, уменьшением показателей органной дисфункции и отменой органозамещающих методов, что демонстрирует соответствие динамики индекса клиническому улучшению при крайне тяжёлом течении уросепсиса с применением эфферентных технологий.

Данные клинические примеры носят иллюстративный характер и демонстрируют согласованность динамики ПИ с клинико-лабораторным улучшением при тяжёлом и крайне тяжёлом течении сепсиса.

#### 5.4. Обсуждение результатов

Прогностический индекс (ПИ) отражает общую тяжесть состояния пациента, объединяя вклад клинических и лабораторных показателей. Наблюдение показало, что снижение ПИ в процессе лечения сопровождается

уменьшением выраженности системного воспалительного ответа и восстановления функции органов, поэтому динамика индекса может служить интегральным маркером ответа на терапию и критерием её эффективности [50, 110, 131]. Регулярный расчёт ПИ (1-2 раза в сутки в остром периоде) обеспечивает количественное измерение тренда и упрощает клинические решения: устойчивое снижение ПИ обосновывает рассмотрение деэскалации интенсивных вмешательств, тогда как стабильно высокие или растущие значения индекса служат сигналом к повторной оценке тактики (коррекция антибактериальной терапии, наращивание органопротективных мероприятий, обсуждение показаний к эфферентной детоксикации и ЗПТ) [57, 60].

Индекс разработан как практический инструмент принятия решений и может применяться на нескольких уровнях: для ранней стратификации риска при поступлении в отделение реанимации, мониторинга эффективности интенсивной терапии в динамике и помощи при определении показаний к специализированным методам лечения [96, 97, 118].

Для удобства применения полученной модели в клинической практике разработан и зарегистрирован программный продукт «Urosepsis Predict Pro» (рисунок 17).

**UPP (Urosepsis Predict Pro)**

## Прогнозирование течения уросепсиса

**Экспрессия гена IL-6**  
 относ.ед.

**Прокальцитонин**  
 нг/мл

**Шкала SOFA**  
 баллы

**С-реактивный белок**  
 мг/л

**Лейкоцитарный индекс интоксикации**  
 абс.ед.

**Лейкоциты**  
  $\times 10^9/\text{л}$

**Возраст пациента**  
 лет

**Коморбидность**  
 заболевания

**Экспрессия гена IL-6**

Уровень экспрессии гена интерлейкина-6. Маркер воспалительного процесса и иммунного ответа организма.

Единица измерения: отно.ед.  
 Диапазон ввода: 0.0 - 5.0

Рисунок 17 – Интерфейс программы «Urosepsis Predict Pro», реализующей расчёт прогностического индекса

Программная реализация ПИ упрощает автоматизированный расчёт, отнесение пациента к одной из категорий риска, визуализацию трендов и интеграцию с лабораторными данными и клиническими оценками [96, 110].

Разработанный алгоритм расчёта прогностического индекса является оригинальным, получена приоритетная справка на изобретение. ПИ представляет собой интегральный скор, основанный на сочетании молекулярно-генетических, лабораторных и клинико-демографических предикторов и может использоваться для стратификации риска развития и тяжелого течения сепсиса с учётом индивидуальных особенностей пациента. В пределах изученной выборки ПИ продемонстрировал хорошую дискриминационную способность ( $AUC = 0,81$ ), что позволяет рассматривать его как перспективный инструмент для дальнейшей валидации и потенциальной стратификации риска при сепсисе урогенного генеза. Внедрение ПИ в широкую клиническую практику возможно только после внешней валидации и уточнения его калибровки и пороговых значений на расширенных независимых выборках.

### 5.5. Ограничения проведённого исследования

При интерпретации результатов необходимо учитывать ряд особенностей дизайна исследования.

Все клинические базы относятся к одному региону (Саратовская область), однако Университетская клиническая больница № 1 им. С.Р. Миротворцева является федеральным центром, в который поступают пациенты не только из Саратовской области, но и из других регионов Российской Федерации, что частично расширяет репрезентативность выборки. Тем не менее, это может ограничивать переносимость результатов на другие популяции и организации здравоохранения, особенно по сравнению с многоцентровыми исследованиями федерального масштаба.

Относительно небольшой объём проспективной выборки (по 30 пациентов в каждой клинической группе, 30 практически здоровых добровольцев в группе контроля, всего 90 участников исследования) и, соответственно, ограниченное число неблагоприятных исходов объективно сужают возможности для построения окончательной прогностической модели высокого класса точности и требуют осторожности при экстраполяции отдельных взаимосвязей между маркерами воспаления, экспрессией гена ИЛ-6 и показателями органной дисфункции.

Критерии включения и исключения позволили минимизировать влияние тяжёлой коморбидной патологии на изучаемые маркеры, однако следует учитывать, что полученные результаты могут иметь ограниченную экстраполяцию на популяцию пациентов с выраженной коморбидностью.

Летальность в ретроспективной (11 %;  $n = 100$ ) и проспективной 1-й группах (3,3%;  $n=30$ ) оценивалась на выборках разного объёма. При одном летальном исходе из 30 пациентов 95 % доверительный интервал составляет ~0,1-17 %, что полностью перекрывает показатель ретроспективной когорты. Следовательно, данные различия являются следствием разной статистической надёжности оценок на малой выборке и не позволяют делать вывод об изменении исходов между этапами исследования.

Корреляционный анализ носит исследовательский характер. Множественные сравнения увеличивают риск случайных ассоциаций, поэтому отдельные связи следует трактовать с осторожностью.

Разработанный интегральный прогностический индекс в рамках настоящей работы выполняет роль первично апробированного инструмента, позволяющего количественно оценивать совокупную тяжесть сепсиса и стратифицировать пациентов по риску развития и тяжести течения. Полученные данные демонстрируют практическую значимость экспрессии гена ИЛ-6 как компонента прогностической системы и подтверждают реализуемость предложенного подхода, однако требуют дальнейшей внешней валидации и возможной уточняющей калибровки на расширенных многоцентровых когортах пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании оценена роль ключевых маркеров генерализации воспаления и факторов, влияющих на тяжесть и исход сепсиса при воспалительных заболеваниях почек. Работа выполнена в трёх клинических базах: Университетской клинической больнице № 1 им. С. Р. Миротворцева, ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», ГУЗ «Энгельсская городская клиническая больница № 2 им. А. Г. Кассиля». Проанализированы данные 60 пациентов (30 – с сепсисом (1-я группа), 30 – с неосложнённым течением послеоперационного периода после хирургического лечения нефролитиаза (2-я группа)) и 30 здоровых добровольцев (контроль). Оценивали клинико-лабораторные показатели, экспрессию гена ИЛ-6, тяжесть состояния и исходы, на основе чего разработан интегральный прогностический индекс.

По данным ROC-анализа, наибольшей прогностической ценностью в отношении тяжёлого течения сепсиса обладает экспрессия гена ИЛ-6 ( $AUC = 0,767$ ;  $p = 0,028$ ). Прокальцитонин продемонстрировал удовлетворительную прогностическую способность ( $AUC = 0,741$ ;  $p = 0,046$ ), для шкалы SOFA отмечена тенденция к прогностической значимости ( $AUC = 0,651$ ;  $p > 0,05$ ), что, вероятно, связано с малой выборкой и узким диапазоном исходной тяжести в 1-й группе. Стандартные маркеры (лейкоциты, ЛИИ, СРБ) имели ограниченную и статистически недостоверную предсказательную ценность.

Экспрессия гена ИЛ-6 – ранний и чувствительный маркер генерализации воспаления. Её рост предшествует выраженным клинико-лабораторным изменениям, а связь с тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA достигает максимума в разгар септического процесса. В динамике мРНК ИЛ-6 носит фазный характер: резкий подъём в дебюте, устойчивая ассоциация с тяжестью состояния на пике и опережающая нормализация при разрешении воспаления. На этапе клинической стабилизации информативность экспрессии гена ИЛ-6 для мониторинга снижается.

Исход сепсиса ассоциировался с комбинацией факторов, среди которых важную роль играют своевременность антибактериальной терапии, исходная тяжесть по SOFA, уровень экспрессии ИЛ-6, возраст и коморбидность. Наиболее неблагоприятный прогноз — у пожилых пациентов с высокой оценкой по SOFA, значительно повышенной экспрессией ИЛ-6 и отягощённым коморбидным фоном. Это обосновывает необходимость ранней стратификации риска и персонализированной тактики интенсивной терапии.

На основании ROC-анализа разработан интегральный прогностический индекс (ПИ), включающий нормализованные значения ИЛ-6, прокальцитонина, баллов шкалы SOFA, С-реактивного белка, лейкоцитарного индекса интоксикации, лейкоцитов, возраста и коморбидности с весовыми коэффициентами. Нормализация показателей по единой шкале дала возможность объединить разнородные данные в единую метрику и выделить пороговые диапазоны прогностического индекса (ПИ).

Валидация на дополнительной выборке ( $n = 30$ ) продемонстрировала прогностические свойства индекса:  $AUC = 0,81$  (95 % ДИ 0,68–0,93). Полученные значения AUC для ПИ не противоречат выбранной структуре весов и поддерживают целесообразность такого их распределения в пределах изученной выборки. Объём доступной к анализу выборки остаётся недостаточным для построения окончательной модели с высоким классом точности. Разработанный индекс можно трактовать как доказательство принципиальной реализуемости комбинированного подхода. Нельзя исключать воздействие неучтённых сопутствующих состояний; поэтому выводы нуждаются в осторожной экстраполяции и дальнейшей верификации на более крупных когортах.

Полученные данные углубляют понимание патогенеза органной дисфункции при сепсисе и подтверждают значимость молекулярно-генетических маркеров воспаления в контексте интегральной оценки прогноза. В практическом плане результаты могут применяться при разработке объективных систем стратификации риска и при оптимизации тактики ведения пациентов с воспалительными заболеваниями почек, осложнёнными сепсисом.

## 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  $\geq 4$  баллов) у пациентов с признаками инфекции; отсутствие убедительной клинико-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 и прогноза может применяться интегральный прогностический индекс (ПИ). В его расчёт входят экспрессия гена ИЛ-6, балл по шкале SOFA, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок, прокальцитонин, лейкоциты, возраст и коморбидность пациента. Повышенные значения ПИ при поступлении и отсутствие его снижения в динамике следует рассматривать как сигнал высокого риска неблагоприятного течения, требующий более пристального клинико-лабораторного наблюдения и возможного пересмотра тактики; снижение ПИ согласуется с благоприятной динамикой.

#### 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- $\alpha$ ), 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 СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИТ – интенсивная терапия

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

мРНК ИЛ-6 – экспрессия гена интерлейкина-6

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

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

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПК – проспективное когортное исследование

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СА-ОПП – сепсис-ассоциированное острое повреждение почек

РК – ретроспективное когортное исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

СМОД – синдром множественной органной дисфункции

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКМД – экстракорпоральные методы детоксикации

ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine) – согласительная конференция Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины

AUC (area under the ROC curve) – площадь под ROC-кривой; численно отражает вероятность того, что модель/тест присвоит более высокий риск (или вероятность) случаю с событием, чем случаю без события

CVVHDF – непрерывная вено-венозная гемодиализация

CRP (СРБ) – С-реактивный белок

ESICM (European Society Intensive Care Medicine) – Европейское общество интенсивной медицины

FN (False Negatives) – ложноотрицательные: число пациентов с событием, у которых тест дал отрицательный результат

FP (False Positives) – ложноположительные: число пациентов без события, у которых тест дал положительный результат

IL-6 (ИЛ-6) – интерлейкин-6

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

lncRNAs – длинные некодирующие РНК

LR+ (Likelihood Ratio positive, отношение правдоподобия при положительном результате) – во сколько раз увеличивается шансы наличия события при положительном тесте

LR– (Likelihood Ratio negative, отношение правдоподобия при отрицательном результате) – во сколько раз изменяются шансы наличия события при отрицательном тесте (часто  $<1$  означает снижение шансов)

NOS (Newcastle-Ottawa Scale) – шкала Ньюкасла-Оттавы

NPV (Negative Predictive Value, отрицательная прогностическая ценность) – доля пациентов с отрицательным тестом, у которых действительно отсутствует событие

PCT (ПКТ) – прокальцитонин

PPV (Positive Predictive Value, положительная прогностическая ценность) – доля пациентов с положительным тестом, у которых действительно имеется событие

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

SCCM (Society of Critical Care Medicine) – общество медицины критического ухода

sCD14-ST – пресепсин

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

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) – синдром системного воспалительного ответа

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

TN (True Negatives) – истинно отрицательные: число пациентов без события, у которых тест дал отрицательный результат

TP (True Positives) – истинно положительные: число пациентов с событием (тяжёлое течение), у которых тест дал положительный результат

WBC (ОКЛ) – общее количество лейкоцитов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акилов Ф.А. Анализ причин, частоты и тяжести острого осложнённого пиелонефрита при эндоскопической хирургии уролитиаза / Ф.А. Акилов, Ш.И. Гиясов. – DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-4-5-12 // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 5–12.
2. Александрович Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии септического шока у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Середняков, К.В. Пшениснов. – DOI 10.17116/anaesthesiology2021041110 // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 110–117.
3. Анализ антибактериальной терапии пожилых пациентов с сепсисом на фоне коморбидной патологии / В.И. Сахаров, И.А. Русякова, Г.М. Хасанова [и др.]. – DOI 10.24411/1999-673X-2020-10106 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 1. – С.45-51.
4. Анализ факторов, влияющих на непосредственные результаты перкутанной нефролитолапаксии, выполняемой под ультразвуковым и эндовизуальным контролем / В.А. Атдуев, Д.В. Абрамов, М.Б. Дырдик [и др.]. – DOI 10.21886/2308-6424-2022-10-2-05-18 // Вестник урологии. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 5–18.
5. Ананьев В.А. Применение гибридного хирургического метода в лечении острого деструктивного пиелонефрита / В.А. Ананьев, В.Н. Павлов, А.М. Пушкарёв // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 1 (97). – С. 54–57.
6. Анемия хронических заболеваний / Н.В. Куркина, Е.И. Горшенина, Л.В. Чегодаева, А.В. Полагимова. – DOI 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354 // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 347–354.
7. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации /

- Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, В.А. Руднов [и др.]. – Москва: Уромедиа, 2020. – 110 с.
8. Байко С.В. Современные аспекты инфекции мочевой системы у детей: этиология, диагностика, лечение / С.В. Байко, В.В. Снопков, О.В. Волохович. – DOI 10.32000/2072-1757-2022-3-94-100 // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 94–100.
  9. Бабаев М.А. Новые направления научных исследований и клинической практики в области экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с полиорганной дисфункцией: обзор лит. / М.А. Бабаев, А.С. Тухтаманова, А.И. Маснева. – DOI 10.21320/1818-474X-2024-1-135-147 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 135–147.
  10. Бгане Н.М. Динамика маркеров гемостаза в условиях гемодиализации у детей при тяжелом сепсисе / Н.М. Бгане, А.В. Третьяк // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 6 (135). – С. 37–41.
  11. Былым Г.В. Оптимизация лечебных мероприятий у беременных с пиелонефритом / Г.В. Былым, О.В. Носкова, Е.В. Литвинова. – DOI 10.24412/2686-7338-2024-1-26-31 // Мать и дитя в Кузбассе. – 2024. – № 1 (96). – С. 26–31.
  12. Внутрибольничные инфекционные осложнения у онкоурологических пациентов / Н.В. Дмитриева, В.В. Агинова, И.Н. Петухова [и др.]. – DOI 10.17650/1726-9776-2021-17-1-126-133 // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 126–133.
  13. Генетическая характеристика штамма *Aerococcus* SP. 1KP-2016, выделенного от пациента с инфекцией кровотока / А.В. Чаплин, И.А. Чагина, А.С. Пименова [и др.]. – DOI 10.24075/vrgmu.2023.012 // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2023. – № 2. – С. 20–26.
  14. Гнойно-септические осложнения в урологическом отделении стационара (обзор литературы) / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, А.О. Суменкова, Н.А. Терина. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-3-4 // Известия высших учебных

- заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 3 (51). – С. 39–54.
15. Двусторонний эмфизематозный пиелонефрит и эмфизематозный цистит: клинический случай / А.Б. Доронин, В.П. Зипунников, А.А. Кузнецов [и др.]. – DOI 10.19163/1994-9480-2023-20-3-153-159 // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 153–159.
  16. Динамика уровня активности эндотоксина и концентрации цитокинов в крови у пациентов с септическим шоком и острым повреждением почек при применении различных методов экстракорпоральной детоксикации / Т.Г. Ким, Д.Н. Проценко, М.А. Магомедов [и др.]. – DOI 10.17116/anaesthesiology202205136 // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 5. – С. 36–45.
  17. Зиганшин А.М. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19 / А.М. Зиганшин, А.Р. Мулюков. – DOI 10.20333/25000136-2021-6-35-43 // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – Т. 132, № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-immunopatologii-sepsisa-virusnoy-etilogii-pri-covid-19> (дата обращения: 28.06.2026).
  18. Изучение этиологической структуры осложнённых инфекций мочевыводящих путей / Ш.М. Тусматов, Х.К. Рафиев, И.Н. Нусратуллоев, Г.А. Абдуллоходжаева // Вестник Педагогического университета. – 2015. – Т. 63, № 2-2. – С. 219–220.
  19. Инфекции мочевыводящих путей в стационаре: современные аспекты диагностики и лечения / И.П. Белоглазова [и др.] // Журнал инфекционной патологии. – 2018. – № 2. – С. 34–40.
  20. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней / Е.О. Тихонова, Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, С.А. Сатарова. – DOI 10.17116/terarkh20168811121-127 // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 121–127.
  21. Калимбетов А.Х. Эмфизематозный пиелонефрит – диагностика и современные подходы к лечению / А.Х. Калимбетов, Р.Н. Ахмедов, М.М. Рашидов. – DOI

- 10.54185/TBEM/vol16 iss4/a18 // Вестник экстренной медицины. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 114–118.
- 22.Каюков И.Г. Пациент с коморбидным состоянием. Патогенетические основы противомикробного лечения инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом / И.Г. Каюков, А.М. Есаян // Терапия. – 2017. – Т. 3, № 2 (12). – С. 52–68.
- 23.Клинические рекомендации Международного альянса мочекаменной болезни по чрескожной нефролитотомии / Г. Цзэн, В. Чжун, Дж. Мацзон [и др.]. – DOI 10.21886/2308-6424-2022-10-4-179-200 // Вестник урологии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 179–200.
- 24.Критерии выбора антибиотикотерапии при хирургическом сепсисе у детей / Э.А. Сатвалдиева, О.Я. Файзиев, Г.З. Ашурова [и др.]. – DOI 10.17816/psaic939 // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 146–156.
- 25.Курсов С.В. Рекомендации Движения за выживаемость при сепсисе: эволюция ранней целенаправленной терапии / С.В. Курсов, В.В. Никонов. – DOI 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137849 // Медицина неотложных состояний. – 2018. – № 4 (91). – С. 7–14.
- 26.Лутфарахманов И.И. Современные пути прогнозирования развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом / И.И. Лутфарахманов, П.И. Миронов. – DOI 10.18821/0869-2084-2016-97-5-21-24 // Практическая медицина. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 21–24.
- 27.Макарова Т.П. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Т.П. Макарова, А.В. Ишбулдина. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 25–31.
- 28.Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота / Е.Г. Малаева. – DOI 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1 // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 5–14.

29. Малова Ю.А. Бактериофаготерапия и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после эндоскопических урологических операций / Ю.А. Малова. – DOI 10.37489/2588-0519-2024-3-84-92 // Качественная клиническая практика. – 2024. – № 3. – С. 84–92.
30. Мальков П.Г. Сепсис – краткий обзор основных понятий / П.Г. Мальков, Г.А. Франк. – DOI 10.15360/1813-9779-2025-3-2566 // Общая реаниматология. – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 51–56.
31. Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания / М.Н. Агибалова, В.В. Алексеева, И.В. Андреева [и др.]. – DOI 10.36488/стас.2023.3.221-224 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 221–224.
32. Микробиологический скрининг и определение антибиотикорезистентности уропатогена *Escherichia coli* у беременных женщин в поликлинике ГКБ № 7 г. Алматы / В.Н. Сон, М.Р. Рысулы, С.Т. Турсыналиев, М.Е. Рамазанов. – DOI 10.53065/kaznmu.2021.83.12.014 // Вестник Казанского национального медицинского университета. – 2021. – № 3. – С. 75–80.
33. Морфофункциональные взаимоотношения при экспериментальной ассоциированной инфекции / С.П. Сахаров, О.И. Фролова, О.А. Молокова, А.С. Молокова. – DOI 10.24412/2687-0053-2023-2-55-64 // Медицина в Кузбассе. – 2023. – № 2. – С. 55–64.
34. Непрерывная вено-венозная гемодиализация в лечении септического шока и острого повреждения почек у пациента с острым инфарктом миокарда / К.С. Козулин, В.В. Кирилин, О.О. Пантелеев [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4245 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 116–119.
35. Никитин С.С. Сохранит ли *E. coli* свои лидирующие позиции как возбудитель инфекции мочевых путей у детей? / С.С. Никитин, Н.Б. Гусева, В.С. Никитин. – DOI 10.21518/ms2022-020 // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 110–117.

36. Никифоровский Н.К. Инфекции мочевыводящих путей у беременных (обзор) / Н.К. Никифоровский, Е.А. Степанькова, А.О. Сухорукова. – DOI 10.15372/SSMJ20200502 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 5. – С. 18–23.
37. Нодира М.М. Фармакоэкономическая оценка эффективности антимикробной терапии у детей с хирургической инфекцией / М.М. Нодира, Н.А. Махмуда, Ш.К. Шахло // Academic research in educational sciences. – 2021. – Vol. 2, N 5. – P. 863–870.
38. Острый гнойный двусторонний пиелонефрит: диагностика и лечение / А.Н. Нечипоренко, Д.М. Василевич, Г.В. Юцевич, Н.А. Нечипоренко. – DOI 10.25298/2221-8785-2023-21-4-382-387 // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 382–387.
39. Острый гнойный осложненный пиелонефрит в практике акушера-гинеколога (клинический случай) / А.В. Иванникова, Е.В. Гришкевич, Е.Н. Орлова [и др.]. – DOI 10.24412/2686-7338-2024-4-77-81 // Мать и дитя в Кузбассе. – 2024. – № 4 (99). – С. 77–81.
40. Острый гнойный пиелонефрит единственной почки / А.Н. Нечипоренко, Д.М. Василевич, Г.В. Юцевич, Н.А. Нечипоренко. – DOI 10.25298/2221-8785-2022-20-3-355-358 // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 355–358.
41. Оценка потенциальной патогенности микроорганизмов, ассоциированных с конкрементами мочевыделительной системы / Н.И. Игнатова, В.В. Елагин, Т.С. Иванова [и др.]. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-6-369-373 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 369–373.
42. Павлов В.Н. Лечение, исходы и тактика ведения гнойного пиелонефрита: систематический обзор и метаанализ данных. Часть II / В.Н. Павлов, В.А. Воробьёв, В.А. Ананьев. – DOI 10.18565/urology.2025.6.155-163 // Урология. – 2025. – № 6. – С. 155–163.

- 43.Павлов В.Н. Эпидемиология тяжелого гнойного пиелонефрита: нарративный обзор / В.Н. Павлов, В.А. Воробьев, В.А. Ананьев. – DOI 10.32364/2587-6821-2026-10-4-9 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2026. – Т. 10, № 4. – С. 227–234.
- 44.Петрова Е.О. Полиорганная недостаточность в практике педиатрической реаниматологии: обновленные патофизиология и прогноз / Е.О. Петрова, Е.В. Григорьев // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 82–87.
- 45.Плеханов А.Н. Инфекции мочевыводящих путей: эпидемиология, диагностика, лечение / А.Н. Плеханов, А.Б. Дамбаев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – № 1 (107). – С. 70–74.
- 46.Полушин Ю.С. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии / Ю.С. Полушин, Р.О. Древаль, А.Н. Заботина. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 7–20.
- 47.Попова А.К. Бактериологический анализ мочи как основа диагностики инфекций мочевыводящих путей / А.К. Попова. – DOI 10.34130/2306-6229-2023-3-80 // Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2: Естественные науки. Медицина. – 2023. – № 3 (27). – С. 80–86.
- 48.Поражение почек при инфекции COVID-19 / Л.Р. Выхристенко, А.И. Счастливленко, Л.И. Бондарева [и др.]. – DOI 10.22263/2312-4156.2021.1.7 // Вестник ВГМУ. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 7–23.
- 49.Послеоперационные инфекционные осложнения у пациентов с мочекаменной болезнью / А.Ч. Усупбаев, Б.А. Кабаев, А.С. Иманкулова [и др.]. – DOI 10.17709/2409-2231-2018-5-1-3 // Research'n practical medicine journal. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 30–37.
- 50.Построение прогностической модели исхода при тяжелом пиелонефрите / В.Н. Павлов, В.А. Воробьев, В.А. Ананьев [и др.]. – DOI 10.29188/2222-8543-2026-

- 19-1-130-139 // Экспериментальная и клиническая урология. – 2026. – Т. 19, № 1. – С. 130–139.
51. Прогнозирование исхода септического шока у детей, нуждающихся в экстракорпоральной гемокоррекции / Ю.С. Александрович, К.В. Середняков, В.В. Рыбьянов, К.В. Пшениснов. – DOI 10.17116/anaesthesiology202206144 // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 6. – С. 44–51.
52. Прогнозирование сепсиса при беременности / С.В. Апресян, Л.Б. Кушхатуева, З.В. Зюкина [и др.]. – DOI 10.33029/2303-9698-2025-13-suppl-116-123 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 13, Спецвыпуск. – С. 116–123.
53. Прооксидантная и антиоксидантная система крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыделительной системы / И.А. Мизиев, Р.А. Ахкубеков, З.О. Иванова, Ф.А. Кучмезова. – DOI 10.224412/2074-1005-2021-3-56-60 // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 56–60.
54. Радыгина Л.В. Биологические маркеры сепсиса / Л.В. Радыгина, Л.В. Мочалова. – DOI 10.18527/2500-2236-2023-10-1-70-90.RU // Microbiology independent research journal. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 70–90.
55. Развитие функциональных осложнений почек у больных гнойным пиелонефритом / В.А. Ананьев, В.Н. Павлов, А.М. Пушкарёв [и др.]. – DOI 10.37256/2075-1753-2025-1-15-19 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 15–19.
56. Ранние клинико-лабораторные предикторы госпитальной летальности у пациентов с сепсисом / Ю.О. Родионова, С.В. Федосенко, С.В. Нестерович [и др.]. – DOI 10.20333/25000136-2024-6-60-70 // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 6. – С. 60–70.
57. Сепсис (у взрослых): клинические рекомендации / С.Ф. Багненко, Е.С. Горобец, В.Г. Гусаров [и др.]. – DOI 10.24884/2078-5658-2025-22-1-81-109 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 81–109.
58. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения: практ. рук. / под ред. Н.В. Дмитриевой [и др.]. – Москва: АБВ-пресс, 2018. – 414 с.: ил.

59. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практ. рук. / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2013. – 360 с.
60. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, Д.Н. Проценко [и др.]. – DOI 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 4. – С. 7–42.
61. Сергиенко В.К. Инновационные технологии в интенсивной терапии сепсиса у детей / В.К. Сергиенко, Р.Э. Якубцевич, В.А. Кажина. – DOI 10.25298/2221-8785-2022-20-4-365-373 // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 365–373.
62. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса / Т.Г. Ким, М.А. Магомедов, Д.Н. Проценко [и др.]. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80–89.
63. Соснин Д.Ю. Определение содержания прокальцитонина в сыворотке крови, моче, эякуляте для диагностики патологии урогенитального тракта / Д.Ю. Соснин, К.Р. Галькович. – DOI 10.18699/SSMJ20210402 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 4. – С. 4–14.
64. Состояние ренальной гемодинамики и нарушение функции почек в первые сутки после перкутанной нефролитотрипсии / Л.Е. Белый, А.В. Клочков, В.В. Клочков, А.Г. Шмырин. – DOI 10.47407/kr2024.5.6.00436 // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 6. – С. 63–68.
65. Сравнительная оценка результатов консервативного и хирургического методов лечения детей с деструктивными формами пиелонефрита / Г.И. Кузовлева, Е.В. Грушицкая, О.В. Староверов [и др.]. – DOI 10.17816/psaic975 // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 339–350.

66. Стратегии применения антибиотиков при инфекции мочевыводящих путей у детей / Н.Д. Бунятян, В.И. Петров, О.В. Шаталова [и др.]. – DOI 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-44-51 // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 11-12. – С. 44–51.
67. Строцкий А.В. Острая задержка мочеиспускания / А.В. Строцкий // Медицинские новости. – 2021. – № 4. – С. 44–47.
68. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре: учеб. пособие / М-во здравоохранения Моск. обл., Моск. обл. науч.-исслед. клин. ин-т им. М.Ф. Владимирского. – Москва: МОНИКИ, 2015. – 35 с.: ил.
69. Тийс Р.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) / Р.П. Тийс, Л.П. Осипова. – DOI 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27 // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 14–27.
70. Уросепсис в практике врача – акушера-гинеколога / С.В. Апресян, Л.Б. Кушхатуева, З.В. Зюкина [и др.]. – DOI 10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-163-167 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – С. 163–167.
71. Ушакова И.А. Современные аспекты диагностики инфекции мочевыводящих путей у детей первых двух лет жизни: ретроспективный анализ серии случаев / И.А. Ушакова, С.П. Бочкарева, И.Б. Панкратова. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-10-54-60 // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 10. – С. 54–60.
72. Целесообразность периоперационной антибиотикопрофилактики в оперативной урологии / С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица. – DOI 10.32415/jscientia\_2023\_9\_5\_31-44 // Juvenis scientia. – 2023. – Т. 9, № 5. – С. 31–44.
73. Частота развития инфекций мочевыводящих путей в хирургической урологии / К.А. Кожомкулова, А.С. Иманкулова, А.Ч. Усупбаев [и др.]. – DOI 10.17513/mjpf.13363 // Международный журнал прикладных и

- фундаментальных исследований: [сайт]. – 2022. – № 3. – С. 32–36. – URL: <https://applied-research.ru/article/view?id=13363> (дата обращения: 02.06.2026).
74. Шраменко Е.К. Оптимизация интенсивной терапии острого повреждения почек на основе нефропротекции / Е.К. Шраменко, И.В. Кузнецова, В.В. Потапов // Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний. – 2022. – Т. 6, № 3. – С. 125–127.
75. Экстракорпоральные методы лечения в интенсивной терапии COVID-19: опыт одного центра / А.Ш. Ревিশвили, Г.П. Плотников, М.С. Рубцов [и др.]. – DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-2-72-83 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – № 2. – С. 72–83.
76. Энтерококк: современное значение для медицинской практики / Е.Н. Афанасова, Е.Н. Бочанова, О.В. Гордина [и др.]. – DOI 10.17513/spno.31555 // Современные проблемы науки и образования: сетевое научное издание : [сайт]. – 2022. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31555> (дата обращения: 07.06.2026).
77. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и микробиология гнойного пиелонефрита: систематический обзор и метаанализ данных. Часть 1 / В.Н. Павлов, А.А. Казихинуров, М.Ф. Урманцев [и др.]. – DOI 10.18565/urology.2025.5.151-160 // Урология. – 2025. – № 5. – С. 151–160.
78. Эргашев Х.М. Гемодинамический мониторинг тяжёлых больных, осложнённых септическим шоком интенсивной терапии в отделении анестезиологии и реаниматологии клиники АГМИ / Х.М. Эргашев // Экономика и социум. – 2024. – № 12 (127), ч. 1. – С. 1243–1252.
79. Этиология и патогенез острых пиелонефритов у детей / Я.В. Шикунова, А.В. Гудков, В.С. Бощенко [и др.]. – DOI 10.29188/2222-8543-2021-14-1-135-139 // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 135–139.
80. Al-Lateef B.A. Expression of circulatory interleukin-6 concentration associated with *Pseudomonas aeruginosa* persistence in recurrent urinary tract infections / B.A. Al-Lateef, M.S.M. Al-Shukri, M.R. Judi. – DOI 10.4103/MJBL.MJBL\_343\_22 // Medical journal of Babylon. – 2023. – Vol. 20, N 1. – P. 201–205.

81. Al-Rushood M. Serum and urine interleukin6 and interleukin8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children / M. Al-Rushood, A. Al-Eisa, R. Al-Attiyah. – DOI 10.2147/JIR.S275570 // Journal of inflammation research. – 2020. – Vol. 13. – P. 789–797.
82. An evaluation of commonly used surrogate baseline creatinine values to classify AKI during acute infection / D.J. Cooper, K. Plewes, M.J. Grigg [et al.]. – DOI 10.1016/j.ekir.2020.12.020 // Kidney International reports. – 2021. – Vol. 6, N 3. – P. 645–656.
83. A study of the effectiveness of using the serum procalcitonin level as a predictive test for bacteremia in acute pyelonephritis / G.H. Lee, Y.J. Lee, Y.W. Kim [et al.]. – DOI 10.7180/kmj.2018.33.3.337 // Kosin medical journal. – 2018. – Vol. 33, N 3. – P. 337–346.
84. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis3) / C.W. Seymour, V.X. Liu, T.J. Iwashyna [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.0288 // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 762–774.
85. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study / N.P. Braykov, D.J. Morgan, M.L. Schweizer [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(14)70952-1 // The lancet. Infectious diseases. – 2014. – Vol. 14, N 12. – P. 1220–1227.
86. Association of mRNA levels of IL-6, MMP8, GSS in saliva and pyelonephritis in children / S. Angelova, A. Salim, Y. Kiselova-Kaneva [et al.]. – DOI 10.3390/molecules25010085 // Molecules. – 2019. – Vol. 25, N 1. – P. 85.
87. Biomarkers that differentiate false positive urinalyses from true urinary tract infection / N. Shaikh, J.M. Martin, A. Hoberman [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-019-04403-7 // Pediatric nephrology. – 2019. – Vol. 35, N 2. – P. 321–329.
88. Can C-reactive protein, procalcitonin and midregional proatrial natriuretic peptide measurements guide choice of inpatient or outpatient care in acute pyelonephritis? Biomarkers in Sepsis (BIS) multicentre study / Y.E. Claessens, J. Schmidt, E. Batard

- [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2009.02955.x // Clinical microbiology and infection. – 2010. – Vol. 16, N 6. – P. 753–760.
- 89.Characterization of sepsis inflammatory endotypes using circulatory proteins in patients with severe infection: a prospective cohort study / I. Ricaño-Ponce, A.-L. Riza, A.H. de Nooijer [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-022-07761-0 // BMC infectious diseases. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 778.
  - 90.Chernova Y.G. The role of presepsin in the estimation of disease severity and assessment of the treatment efficiency in patients with purulent pyelonephritis / Y.G. Chernova, A.I. Neymark, A.P. Momot // Urologiia. – 2018. – N 5. – P. 22–26.
  - 91.Chiu C. Epidemiology of sepsis and septic shock / C. Chiu, M. Legrand. – DOI 10.1097/ACO.0000000000000958 // Current opinion in anaesthesiology. – 2021. – Vol. 34, N 2. – P. 71–76.
  - 92.Cut-off value of procalcitonin in sepsis and septic shock patients at Dr. Soetomo Hospital / S.L. Ambaringrum, Y. Hernaningsih, E. Kusuma, H. Kahar. – DOI 10.24293/ijcpml.v28i2.1827 // Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory. – 2022. – Vol. 28, N 2. – P. 179–184.
  - 93.Cytokines and chemokines as biomarkers of communityacquired bacterial infection / M. Holub, D.A. Lawrence, N. Andersen [et al.]. – DOI 10.1155/2013/190145 // Mediators of inflammation. – 2013. – N 2013. – ID 190145.
  - 94.Darogha S.N. Evaluation of Procalcitonin and interleukin6 as a marker of bacterial urinary tract infection / S.N. Darogha, S.H. Azeez, Z.G. Abdullah. – DOI 10.14715/cmb/2021.67.4.23 // Cellular and molecular biology. – 2021. – Vol. 67, N 4. – P. 203–213.
  - 95.Descriptors of sepsis using the Sepsis-3 criteria: a cohort study in critical care units within the UK National Institute for health research critical care health informatics collaborative / A.D. Shah, N.S. MacCallum, S. Harris [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.00000000000005169 // Critical care medicine. – 2021. – Vol. 49, N 11. – P. 1883–1894.
  - 96.Developing a machine learning prediction algorithm for early differentiation of urosepsis from urinary tract infection / M. Su, J. Guo, H. Chen, J. Huang. – DOI

- 10.1515/cclm-2022-1006 // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2022. – Vol. 61, N 3. – P. 521–529.
97. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Shankar-Hari, G.S. Phillips, M.L. Levy [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.0289 // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 775–787.
98. Diagnostic performance of initial serum lactate for predicting bacteremia in female patients with acute pyelonephritis / D.Y. Seo, S. Jo, J.B. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajem.2016.03.062 // The American journal of emergency medicine. – 2016. – Vol. 34, N 8. – P. 1359–1363.
99. Diagnostic value of platelet parameters versus interleukin6 in children with urinary tract infection / K.M.S. Zayed, A.M. Abdelhakeem, H.S. Gafar, T. Eldahshan. – DOI 10.1016/j.epag.2016.04.002 // Egyptian pediatric association gazette. – 2016. – Vol. 64, N 3. – P. 142–148.
100. Differences in microbiological profile between communityacquired, healthcareassociated and hospitalacquired infections / T. Cardoso, O. Ribeiro, I. Aragão [et al.] // Acta medica Portuguesa. – 2013. – Vol. 26, N 4. – P. 377–384.
101. Distinct patterns of serum and urine macrophage migration inhibitory factor kinetics predict death in sepsis: a prospective, observational clinical study / J. Toldi, L. Kelava, S. Marton [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-27506-6 // Scientific reports. – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 588.
102. Dynamics of urinary extracellular DNA in urosepsis / M. Mihaľová, N. Šupčíková, A.G. Kovalčíková [et al.]. – DOI 10.3390/biom13061008 // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, N 6. – P. 1008.
103. EAU guidelines on urological infections / G. Bonkat, R.R. Bartoletti, F. Bruyère [et al.]. – Arnhem: European Association of Urology, 2019. – 59 p.
104. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria / J. Grönberg-Hernández, F. Sundén, J. Connolly [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0028289 // PloS one. – 2011. – Vol. 6, N 11. – P. e28289.

105. Hang Z. Predictive value of procalcitonin for the therapeutic response of patients with uroseptic shock: a retrospective case-control study / Z. Hang, L. Wang, L. Zhang. – DOI 10.62347/VFFF7133 // American journal of translational research. – 2025. – Vol. 17, N 2. – P. 992–1004.
106. Howell M.D. Management of sepsis and septic shock / M.D. Howell, A.M. Davis. – DOI 10.1001/jama.2017.0131 // JAMA. – 2017. – Vol. 317, N 8. – P. 847–848.
107. Is midregional proatrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? / S. Guinard-Barbier, S. Grabar, C. Chenevier-Gobeaux [et al.]. – DOI 10.3109/1354750X.2011.576769 // Biomarkers. – 2011. – Vol. 16, N 4. – P. 355–363.
108. Lipopolysaccharidebinding protein: a potential marker of febrile urinary tract infection in childhood / E.A. Tsalkidou, E. Roilides, S. Gardikis [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-013-2432-9 // Pediatric nephrology. – 2013. – Vol. 28, N 7. – P. 1091–1097.
109. Long noncoding RNAs MALAT1, NEAT1 and DSCR4 can be serum biomarkers in predicting urosepsis occurrence and reflect disease severity / J. Shen, L. Pan, W. Chen, Y. Wu. – DOI 10.3892/etm.2024.12578 // Experimental and therapeutic medicine. – 2024. – Vol. 28, N 1. – P. 289.
110. Machine learning constructs a diagnostic prediction model for calculous pyonephrosis / B. Yang, J. Zhong, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1007/s00240-024-01587-y // Urolithiasis. – 2024. – Vol. 52, N 1. – P. 96–106.
111. Mazaheri M. Serum interleukin6 and interleukin8 are sensitive markers for early detection of pyelonephritis and its prevention to progression to chronic kidney disease / M. Mazaheri. – DOI 10.4103/ijpvm.IJPVM\_50\_19 // International journal of preventive medicine. – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 2.
112. Molecular analysis of acute pyelonephritis – excessive innate and attenuated adaptive immunity / I. Ambite, S.M. Chao, T. Rosenblad [et al.]. – DOI 10.26508/lsa.202402926 // Life science alliance. – 2024. – Vol. 8, N 3. – P. e202402926.

113. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing / R.L. DeBiasi, A.S. Harahsheh, H. Srinivasalu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2021.06.002 // The journal of pediatrics. – 2021. – Vol. 237. – P. 125–135.
114. Nickavar A. Evaluation and comparison of urinary cytokines for the diagnosis of acute pyelonephritis / A. Nickavar, B. Safaeian, E. Valavi. – DOI 10.5812/pedinfest.38877 // Archives of pediatric infectious diseases. – 2016. – Vol. 4, N 4. – P. e38877.
115. Nursanto T.F. Comparison of interleukin6, procalcitonin and Creactive protein as a diagnostic biomarker in patients with urosepsis / T.F. Nursanto, M.A. Soebadi, D.M. Soebadi. – DOI 10.32421/juri.v27i2.516 // Indonesian journal of urology. – 2020. – Vol. 27, N 2. – P. 122–127.
116. Obesity, acute kidney injury and mortality in patients with sepsis: a cohort analysis / J. Gameiro, M. Gonçalves, M. Pereira [et al.]. – DOI 10.1080/0886022X.2018.1430588 // Renal failure. – 2018. – Vol. 40, N 1. – P. 120–126.
117. Plasmatic presepsin (sCD14ST) concentrations in acute pyelonephritis in adult patients / Y.E. Claessens, E. Trabattoni, S. Grabar [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2016.11.036 // Clinica chimica acta. – 2017. – Vol. 464. – P. 182–188.
118. Predicting septic shock in obstructive pyelonephritis associated with ureteral stones: a retrospective study / K. Min, B.S. Kim, Y.-S. Ha [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000038950 // Medicine. – 2024. – Vol. 103, N 31. – P. e38950.
119. Presepsin and procalcitonin as predictors of sepsis based on the new Sepsis-3 definitions in obstructive acute pyelonephritis / M. Tambo, S. Taguchi, Y. Nakamura [et al.]. – DOI 10.1186/s12894-020-00596-4 // BMC urology. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 1–7.
120. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study / D. Anand, S. Das, S. Bhargava [et al.]. –

- DOI 10.1016/j.jcerc.2014.08.017 // Journal of critical care. – 2015. – Vol. 30, N 1. – P. 218.e7–218.e12.
121. Procoagulant tissue factor activity on microparticles is associated with disease severity and bacteremia in febrile urinary tract infections / F.J.S.H. Woei-A-Jin, W.E. van der Starre, M.E.T. Tesselaar [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2014.03.007 // Thrombosis research. – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 799–803.
  122. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M.K. Gürgöze, S. Akarsu, E. Yilmaz [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-005-1941-6 // Pediatric nephrology. – 2005. – Vol. 20, N 10. – P. 1445–1448.
  123. Rhee C. Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator? / C. Rhee, M. Klompas. – DOI 10.21037/jtd.2019.12.51 // Journal of thoracic disease. – 2020. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. S89–S100.
  124. Romaniuk T.V. Infective endocarditis of aortal and mitral heart valves at chronic urosepsis / T.V. Romaniuk, R.I. Lekan, I.I. Loyko // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 6. – С. 754–757.
  125. Sepsisassociated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup / A. Zarbock, M.K. Nadim, P. Pickkers [et al.]. – DOI 10.1038/s41581-023-00683-3 // Nature reviews nephrology. – 2023. – Vol. 19, N 4. – P. 250–264.
  126. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2026 / H. Prescott, M. Antonelli, W. Alhazzawi [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000007075 // Critical Care Medicine. – 2026. – Vol. 54, N 3. – P. 379–434.
  127. The predictive and diagnostic ability of IL-6 for postoperative urosepsis in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy / T. Qi, C. Lai, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1007/s00240-020-01237-z // Urolithiasis. – 2021. – Vol. 49, N 4. – P. 367–375.

128. The third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.0287 // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 801–810.
129. The time course of body temperature, serum amyloid A protein, C-reactive protein and interleukin-6 in patients with bacterial infection during the initial 3 days of antibiotic therapy / A. Lannergård, A. Viberg, O. Cars [et al.]. – DOI 10.1080/00365540903127417 // Scandinavian journal of infectious diseases. – 2009. – Vol. 41, N 9. – P. 663–671.
130. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Rénia [et al.]. – DOI 10.1038/s41577-020-0311-8 // Nature reviews immunology. – 2020. – Vol. 20, N 6. – P. 363–374.
131. The value of hematological indices as predictors of septic shock in acute obstructive pyelonephritis / M.H. Truong, T.Q. Ngo, Q.T. Nguyen [et al.] // Biomedical research and therapy. – 2024. – Vol. 11, N 6. – P. 6488–6493.
132. Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case-control study / W.E. van der Starre, C. van Nieuwkoop, U. Thomson [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0121302 // PloS one. – 2015. – Vol. 10, N 3. – P. e0121302.
133. Urosepsis 30-day mortality, morbidity, and their risk factors: SERPENS study, a prospective, observational multicenter study / Z. Tandogdu, B. Koves, S. Ristovsk [et al.]. – DOI 10.1007/s00345-024-04979-2 // World journal of urology. – 2024. – Vol. 42, N 1. – P. 314.
134. Urosepsis-targeted diagnostics and effective therapy / J. Kranz, F. Stangl, C. Kuppe [et al.]. – DOI 10.1007/s00120-022-01832-5 // Die Urologie. – 2022. – Vol. 61, N 6. – P. 596–601.
135. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection / A.R. Levine, M. Tran, J. Shepherd, E. Naut. – DOI 10.1016/j.ajem.2018.03.001 // The American journal of emergency medicine. – 2018. – Vol. 36, N 11. – P. 1993–1997.

136. Utility of urinary presepsin in the diagnosis of pyelonephritis: a crosssectional study / R. Yamashita, Y. Izumi, K. Nakada, J. Hiramoto. – DOI 10.1186/s12879-023-08353-2 // BMC infectious diseases. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 365.

## СПИСОК РИСУНКОВ

|                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Рисунок 1 – Диаграмма включения публикаций по методологии PRISMA-ScR....                                                                                                                   | 32  |
| Рисунок 2 – Диаграмма распределения пациентов по группам .....                                                                                                                             | 38  |
| Рисунок 3 – Распределение значений общего количества лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы).....  | 64  |
| Рисунок 4 – Распределение значений ЛИИ (абс. ед.) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....                                          | 65  |
| Рисунок 5 – Распределение значений С-реактивного белка (мг/л) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....                              | 66  |
| Рисунок 6 – Распределение значений показателя органной дисфункции по шкале SOFA (баллы) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....    | 67  |
| Рисунок 7 – Распределение значений прокальцитонина (нг/мл) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....                                 | 68  |
| Рисунок 8 – Распределение значений экспрессии гена ИЛ-6 (отн.ед.) у пациентов 1-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы).....                           | 69  |
| Рисунок 9 – Взаимосвязь мРНК ИЛ-6 и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA.....                                                                                                         | 70  |
| Рисунок 10 – Распределение значений общего количества лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы)..... | 72  |
| Рисунок 11 – Распределение значений ЛИИ (абс. ед.) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....                                         | 73  |
| Рисунок 12 – Распределение значений С-реактивного белка (мг/л) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....                             | 74  |
| Рисунок 13 – Распределение значений прокальцитонина (нг/мл) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....                                | 75  |
| Рисунок 14 – Распределение значений экспрессии гена ИЛ-6 (отн. ед.) у пациентов 2-й группы на этапах исследования (медиана; межквартильный интервал; выбросы) .....                        | 76  |
| Рисунок 15 – Предиктивная информативность исследуемых показателей для оценки вероятности развития тяжелого течения сепсиса у пациентов 1-й группы .....                                    | 93  |
| Рисунок 16 – Калибровочный график прогностического индекса .....                                                                                                                           | 107 |
| Рисунок 18 – Интерфейс программы «Urosepsis Predict Pro», реализующей расчёт прогностического индекса.....                                                                                 | 117 |

## СПИСОК ТАБЛИЦ

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Таблица 1 – Основные характеристики включенных исследований .....                                                                                        | 34  |
| Таблица 2 – Демографическая характеристика исследуемых пациентов .....                                                                                   | 38  |
| Таблица 3 – Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов ретроспективной группы на этапах исследования .....                                    | 55  |
| Таблица 4 – Изменение гемодинамических показателей и показателей органной дисфункции по шкале SOFA у пациентов 1-й группы на этапах исследования ....    | 61  |
| Таблица 5 – Характеристика лейкоцитарного состава и воспалительных маркеров у пациентов контрольной группы .....                                         | 62  |
| Таблица 6 – Динамика лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп на этапах наблюдения .....                                                   | 79  |
| Таблица 7 – Сравнительная характеристика эффективности терапии у пациентов в 1-й группе в зависимости от наличия коморбидности и возраста пациента ..... | 82  |
| Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы (n = 30) на момент поступления (I этап) .....                           | 86  |
| Таблица 9 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы (n = 30) на 1-е сутки интенсивной терапии (II этап) .....               | 87  |
| Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы (n = 30) на 3-и сутки интенсивной терапии (III этап) .....             | 88  |
| Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 1-й группы (n = 30) на 7-е сутки интенсивной терапии (IV этап) .....              | 89  |
| Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) до операции (I этап) .....                                    | 90  |
| Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) на 1-е послеоперационные сутки (II этап) .....                | 91  |
| Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) на 3-и сутки после операции (III этап) .....                  | 91  |
| Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов 2-й группы (n = 30) на 7-е сутки после операции (IV этап) .....                   | 92  |
| Таблица 16 – ROC-анализ предикторов тяжелого течения сепсиса .....                                                                                       | 94  |
| Таблица 17 - Чувствительность, специфичность и прогностические показатели отдельных маркеров в отношении тяжёлого течения сепсиса. ....                  | 95  |
| Таблица 18 – Максимальные значения для нормализации показателей .....                                                                                    | 103 |
| Таблица 19 – Шкала оценки модифицирующих параметров .....                                                                                                | 105 |
| Таблица 20 – Оценка тяжести течения осложнённых воспалительных заболеваний почек на основе прогностического индекса .....                                | 108 |

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации программы для ЭВМ  
**№ 2025690457**

**Программа для прогнозирования тяжести течения  
уросепсиса «Urosepsis Predict Pro»**

Правообладатель: **Ершова Карина Анатольевна (RU)**

Авторы: **Ершова Карина Анатольевна (RU), Кулигин  
Александр Валерьевич (RU), Родионов Глеб  
Александрович (RU), Прохоров Роман Сергеевич (RU)**



Заявка № **2025689760**  
Дата поступления **29 октября 2025 г.**  
Дата государственной регистрации  
в Реестре программ для ЭВМ **07 ноября 2025 г.**

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности  
 **Ю.С. Зубов**

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

