ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Симутиса Ионаса Стасио на диссертацию Ершовой Карины Анатольевны на тему: «Прогнозирование риска развития сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность диссертационной работы

Ранняя оценка риска септических осложнений при воспалительных заболеваниях почек остаётся одной из сложных задач анестезиологии и реаниматологии. Клиническая значимость этой проблемы определяется возможностью быстрого перехода локализованного инфекционно-воспалительного процесса в сепсис и септический шок, развитием органной дисфункции, необходимостью неотложной санации урогенного очага и своевременного начала интенсивной терапии.

Традиционные клинико-лабораторные показатели — количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок и прокальцитонин — характеризуют выраженность воспалительного ответа, однако их динамика не всегда позволяет достаточно рано разграничить локализованное воспаление и начинающуюся генерализацию процесса. В связи с этим обоснован интерес к молекулярно-генетическим показателям, способным отражать раннюю активацию провоспалительных механизмов.

Диссертационная работа посвящена оценке экспрессии гена интерлейкина-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями почек и разработке интегрального прогностического индекса, объединяющего молекулярно-генетические, клинические и лабораторные показатели. Выбранное направление соответствует современному подходу к мультимаркерной стратификации риска в интенсивной терапии и имеет несомненную научную и практическую актуальность.

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 634 от 28.10 2026 г.
Приложение на ____ листах

Общая характеристика исследования

Исследование включает ретроспективную и проспективную части. В ретроспективной части проанализированы данные **100 пациентов** с сепсисом, развившимся на фоне воспалительных заболеваний почек. Проспективная часть включала **60 пациентов** с воспалительными заболеваниями почек и **30 практически здоровых добровольцев**. Пациенты были разделены на группу сепсиса, группу воспалительных заболеваний почек без признаков сепсиса с неосложнённым послеоперационным течением и контрольную группу.

К достоинствам дизайна следует отнести наличие нескольких последовательных этапов наблюдения: при поступлении, через **24 ± 6 часов**, через **72 ± 6 часов** и через **168 ± 12 часов**. Такой подход позволил оценить не только исходные различия между группами, но и временную последовательность изменений экспрессии гена ИЛ-6, стандартных воспалительных маркеров и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени с нормализацией по гену β-актина и расчётом относительной экспрессии методом 2^{-} **ΔΔCt**. Для анализа данных применялись параметрические и непараметрические методы, корреляционный анализ Спирмена и ROC-анализ с расчётом площади под кривой, доверительных интервалов, чувствительности и специфичности.

Следует отметить, что автор прямо указывает на недостаточный для построения окончательной прогностической модели объём проспективной выборки. Теоретически рассчитанная потребность составляла не менее **250 пациентов**, тогда как фактическая основная проспективная когорта включала 60 пациентов. Поэтому разработанный индекс обоснованно следует рассматривать как **предварительный, гипотезообразующий инструмент**, требующий последующей внешней валидации.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается прежде всего в динамической оценке экспрессии гена ИЛ-6 у взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями почек при септическом и неосложнённом течении воспалительного процесса.

Показано, что в группе сепсиса медиана экспрессии гена ИЛ-6 при поступлении составляла **2,06 (1,58; 2,89) отн. ед.**, тогда как в группе неосложнённого течения — **0,43 (0,25; 0,55) отн. ед.**, а в контрольной группе — **0,049 (0,03; 0,09) отн. ед.** Таким образом, исходный уровень экспрессии гена ИЛ-6 при сепсисе примерно в **42 раза** превышал контрольные значения и в **4,8 раза** — значения при неосложнённом воспалительном процессе.

Существенным результатом является установление различий во временных профилях показателей. Максимальная экспрессия гена ИЛ-6 регистрировалась уже при поступлении, тогда как пики лейкоцитоза, ЛИИ, СРБ и прокальцитонина приходились на первые сутки интенсивной терапии. В дальнейшем экспрессия гена ИЛ-6 снижалась до **0,87**, **0,26** и **0,06 отн. ед.** на последующих этапах, приближаясь к контрольным значениям к седьмым суткам.

Установлена умеренная положительная корреляция между экспрессией гена ИЛ-6 и выраженностью органной дисфункции по SOFA на первых сутках наблюдения: **r = 0,394; p = 0,031**. При этом отсутствие устойчивой корреляции на более поздних этапах согласуется с ранним и кратковременным характером активации данного молекулярного показателя.

По результатам ROC-анализа экспрессия гена ИЛ-6 при поступлении продемонстрировала **удовлетворительную** прогностическую способность в отношении тяжёлого течения сепсиса: **AUC = 0,767; 95% ДИ 0,569–0,965; p = 0,028**. Прокальцитонин имел сопоставимую площадь под ROC-кривой: **AUC = 0,741; 95% ДИ 0,553–0,930; p = 0,046**. Полученные данные показывают перспективность обоих маркеров, однако сами по себе не

доказывают статистически значимого превосходства экспрессии гена ИЛ-6 над прокальцитонином без формального сравнения ROC-кривых.

Оригинальным результатом работы является разработка интегрального прогностического индекса, включающего экспрессию гена ИЛ-6, прокальцитонин, SOFA, СРБ, ЛИИ, количество лейкоцитов, возраст и коморбидность. В дополнительной выборке из **30 пациентов** индекс продемонстрировал **AUC = 0,81 (95% ДИ 0,68–0,93)**, чувствительность **83%** и специфичность **70%** при пороге более 0,75. Это подтверждает принципиальную реализуемость мультимаркерного подхода, но вследствие небольшого объёма выборки и широкого доверительного интервала требует осторожной интерпретации.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования состоит в уточнении временных взаимоотношений между ранней активацией экспрессии гена ИЛ-6, изменением традиционных воспалительных маркеров и формированием органной дисфункции. Полученные данные поддерживают представление о том, что экспрессия гена ИЛ-6 отражает раннюю фазу системной воспалительной активации и может дополнять, но не заменять, клиническую оценку, SOFA и стандартные лабораторные показатели.

Практическая значимость определяется разработкой способа интегральной оценки риска и его программной реализацией. Вместе с тем представленные диапазоны индекса, его весовые коэффициенты и связанные с ними тактические ориентиры пока следует рассматривать как **предварительные**. Индекс не может подменять клинические рекомендации или самостоятельно определять объём интенсивной терапии, сроки пребывания в ОРИТ и показания к эфферентным методам. Его практическая роль на данном этапе состоит в дополнительной стратификации риска и формировании гипотезы для дальнейших проспективных исследований.

Степень обоснованности и достоверности результатов

Достоверность работы обеспечивается последовательным дизайном, применением стандартизированных лабораторных и молекулярно-генетических методов, наличием контрольной группы, многократным исследованием показателей в динамике и использованием адекватных методов статистической обработки.

Основные числовые результаты автореферата в целом согласованы между разделами. Значения экспрессии гена ИЛ-6, её кратность относительно контрольной группы, динамика SOFA и показатели ROC-анализа последовательно воспроизводятся в изложении результатов и выводах.

Вместе с тем интерпретация некоторых результатов требует методологической осторожности. Ретроспективно выявленная ассоциация между более поздним началом антибактериальной терапии и повышенной летальностью не может без многовариантной коррекции трактоваться как доказанная причинно-следственная связь. Аналогично низкая летальность в проспективной группе — один случай — не позволяет связывать благоприятный исход исключительно со своевременностью диагностики и интенсивной терапии.

Следует разграничивать два прогностических объекта: **риск первичного развития сепсиса** у пациента с локализованной инфекцией и **риск тяжёлого течения** у пациента с уже установленным сепсисом. Представленный ROC-анализ отдельных маркеров выполнен в группе пациентов с сепсисом и оценивает преимущественно тяжёлое течение, тогда как тема работы и часть формулировок относятся к прогнозированию развития сепсиса. Это различие не снижает ценности полученных результатов, но требует точного отражения в формулировках научной новизны, положений, выводов и практических рекомендаций.

Оценка содержания автореферата

Автореферат логично построен и содержит основные сведения о цели, задачах, дизайне, методах, результатах и практической направленности исследования. Работа изложена на **151 странице**, включает **20 таблиц и 17 рисунков**; библиографический указатель содержит **136 источников**.

Цель и задачи в целом соответствуют представленным результатам. Положительно следует оценить включение отдельной задачи по разработке и оценке прогностической значимости интегрального индекса. Основные результаты отражают последовательное решение поставленных задач: проведён ретроспективный анализ септических осложнений, изучена динамика экспрессии гена ИЛ-6, оценена её связь с SOFA и выполнен ROC-анализ отдельных маркеров и комбинированного индекса.

Выводы преимущественно основаны на представленных данных. Наиболее убедительно обоснованы положения о выраженном повышении экспрессии гена ИЛ-6 при сепсисе, её более раннем пике по сравнению со стандартными маркерами и удовлетворительной прогностической способности в отношении тяжёлого течения. Формулировку о превосходстве интегрального индекса над отдельными маркерами целесообразно понимать как различие численных значений AUC, поскольку результаты формального статистического сравнения ROC-кривых в автореферате не приведены.

Практические рекомендации имеют клиническую направленность, однако отдельные положения сформулированы более категорично, чем позволяет предварительный характер модели. В частности, включение индекса в локальные протоколы, определение сроков пребывания в ОРИТ и пересмотр лечебной тактики по динамике ПИ целесообразно рассматривать только в рамках пилотной апробации. Весовые коэффициенты индекса заданы эвристически и не получены в результате формальной оптимизации или многовариантного моделирования, что самим автором корректно отмечено.

Замечания и дискуссионные положения

Принципиальных замечаний, исключающих положительную оценку исследования, нет. Вместе с тем необходимо отметить несколько дискуссионных положений.

1. **Объект прогноза сформулирован неоднозначно.** Исследование объединяет прогнозирование развития сепсиса и прогнозирование тяжёлого течения уже диагностированного сепсиса. Между тем эти задачи предполагают разные исходные когорты, временные точки и конечные события.
2. **Объём выборки ограничен.** Основная и валидационная группы включали по 30 пациентов с сепсисом, тогда как предварительный расчёт указывал на потребность не менее чем в 250 наблюдениях. Это увеличивает неопределённость AUC, пороговых значений и весов индекса.
3. **Весовые коэффициенты и границы категорий ПИ являются эвристическими.** Поэтому значения 0,50; 0,75 и 0,90 нельзя считать окончательно установленными клиническими порогами до проведения независимой внешней валидации и анализа калибровки.
4. **Требует уточнения согласованность порога ИЛ-6 более 3,0 отн. ед. с приведёнными операционными характеристиками.** Из указанных данных следует, что превышение порога зарегистрировано у пяти пациентов, у которых SOFA составляла не менее 8 баллов, тогда как ещё у шести пациентов с SOFA ≥ 8 экспрессия не превышала 3,0 отн. ед. Эти числа необходимо соотнести с заявленными чувствительностью и специфичностью по отношению к конкретной конечной точке.
5. **Практические рекомендации местами выходят за пределы наблюдательного дизайна.** Сам индекс не может служить самостоятельным основанием для назначения или отмены эфферентной терапии и определения длительности лечения в ОРИТ; такие решения

должны основываться на клиническом состоянии, органной дисфункции и действующих протоколах.

Указанные замечания носят преимущественно методологический и редакционный характер, не отменяют полученных результатов и могут рассматриваться как направления дальнейшего развития исследования.

Вопросы соискателю

1. **Какое событие является основным объектом прогноза разработанного индекса: первичное развитие сепсиса у пациента с локализованным воспалительным заболеванием почек или тяжёлое течение уже диагностированного сепсиса?** Как определена нулевая временная точка прогноза для каждого из этих событий, возможно ли использовать один и тот же индекс для обеих задач без отдельной перекалибровки?
2. **Как соотносятся приведённые для порога экспрессии гена ИЛ-6 >3,0 отн. ед. чувствительность 83% и специфичность 83% с таблицей сопряжённости, согласно которой порог превышен у 5 пациентов, а SOFA ≥8 зарегистрирована ещё у 6 пациентов с уровнем ИЛ-6 ≤3,0 отн. ед.?** Для какой именно конечной точки рассчитаны операционные характеристики — SOFA ≥8, септического шока, летального исхода или составного критерия тяжёлого течения?
3. **Какова добавочная прогностическая ценность экспрессии гена ИЛ-6 по сравнению с более доступной комбинацией прокальцитонина и SOFA?** Проводились ли сравнение вложенных моделей, формальный тест различий AUC, оценка калибровки либо анализ реклассификации, позволяющие показать, что включение молекулярно-генетического показателя действительно улучшает прогноз, а не только увеличивает число переменных?
4. **Каким образом исключалось влияние лечебной тактики на оценку прогностической способности ИЛ-6 и ПИ?** Были ли результаты

экспрессии гена ИЛ-6 и рассчитанного индекса недоступны лечащим врачам до завершения наблюдения, либо они учитывались при назначении интенсивной и эфферентной терапии? Если учитывались, каким способом планируется контролировать смешение по показаниям в последующих исследованиях?

5. **Какие элементы индекса автор считает устойчивыми при переносе в другую клиническую среду: состав предикторов, весовые коэффициенты, значения Xmax или пороговые диапазоны ПИ?** Какой дизайн внешней валидации представляется оптимальным для одновременной проверки аналитической воспроизводимости ОТ-ПЦР, калибровки индекса, клинической полезности и реального времени получения результата в условиях ОРИТ?

Итоговая оценка

Представленная диссертационная работа является завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная задача оценки молекулярно-генетических и клинико-лабораторных предикторов тяжёлого течения сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек и предложен оригинальный интегральный подход к стратификации риска.

Наиболее значимым результатом является установление раннего повышения экспрессии гена ИЛ-6, предшествующего пиковым изменениям стандартных воспалительных маркеров, а также разработка предварительного прогностического индекса и его первичная проверка на дополнительной выборке. Ограничения объёма выборки, эвристический характер весов и отсутствие независимой межрегиональной валидации определяют необходимость дальнейшего исследования, но не умаляют научной новизны и практической перспективности выполненной работы.

По актуальности, научной новизне, объёму проведённого исследования и практической значимости диссертационная работа соответствует

требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности **3.1.12. Анестезиология и реаниматология**.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, доцент
заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии
ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр
имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства
«28» сентября 2026 г. _____ / Симутис Ионас Стасио /

Подпись доктора медицинских наук, доцента Симутиса И.С. заверяю:
Начальник отдела кадров ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства
«28» сентября 2026 г._____ / Хмелева Анна Сергеевна /

Заместитель генерального директора по лечебной работе
ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, к.м.н.

«28» сентября 2026 г._____ / Ратникова Анна Константиновна/

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства

Адрес: 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

Контактный телефон: +7 (950) 627-43-18

Адрес электронной почты: simutis@mail.ru