ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Щеголева Алексея Валериановича о научно-практической ценности диссертации Ершовой Карины Анатольевны «Прогнозирование риска развития сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Актуальность темы исследования. Тяжёлые инфекционно-воспалительные поражения почек, осложняющиеся развитием сепсиса, на сегодняшний день представляют собой одну из ключевых проблем в практике интенсивной терапии пациентов урологического профиля. Несмотря на повсеместное распространение высокотехнологичных малоинвазивных методик, оптимизацию схем антибактериального лечения и доступность методов экстракорпоральной детоксикации, частота встречаемости гнойно-деструктивных форм нефропатий и ассоциированных с ними септических состояний стабильно удерживается в диапазоне 20–30%, не демонстрируя выраженной тенденции к снижению.

Согласно эпидемиологическим данным, инфекции мочевыводящих путей выступают триггером для развития до трети всех регистрируемых случаев сепсиса, а доля уросепсиса в общей структуре клинических форм достигает 31,4%. При этом показатели летальности в популяции больных варьируются от 10% до 20%, экспоненциально возрастая при развитии септического шока, наличии тяжёлой коморбидной патологии или отсроченной хирургической санации первичного очага.

Повсеместная интеграция малоинвазивных эндоурологических вмешательств (перкутанная и фиброкаликолитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия) трансформирует паттерн инфекционных осложнений. Механическая фрагментация инфицированных конкрементов на фоне повышенного интраренального давления и массивной ирригационной

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 633 от 28.10 2026
Приложение на — листах

нагрузки провоцирует массовый выброс бактериальных агентов и токсинов в системную циркуляцию, запуская механизмы бактериемии, эндотоксемии и сепсиса. Дополнительным фактором, потенцирующим тяжесть инфекционного процесса, выступает неуклонный рост этиологической доли антибиотикорезистентных штаммов возбудителей.

Центральное место в данном механизме отводится гиперпродукции провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-6 (ИЛ-6). Активация транскрипции ИЛ-6 происходит уже на доклиническом этапе в ответ на проникновение инфекционного агента и антигенную стимуляцию, предшествуя развёрнутой клинико-лабораторной картине генерализации воспалительного процесса.

В то же время рутинная клиническая диагностика фазы генерализации воспаления и стратификация тяжести состояния продолжают опираться на традиционные клинико-лабораторные индикаторы: количественный состав лейкоцитов, СОЭ, уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, а также интегральные гематологические индексы интоксикации. Данные маркеры характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью на начальных этапах системного воспалительного ответа. Их динамика, как правило, лишь ретроспективно подтверждает уже состоявшийся факт сепсиса и наличие органных дисфункций. Вследствие этого «терапевтическое окно» для реализации превентивных стратегий, включая раннее инициацию эфферентных методов лечения, зачастую оказывается безвозвратно упущенным.

Данное обстоятельство диктует необходимость идентификации более ранних и высокоспецифичных биомаркеров транслокации воспаления. Их внедрение позволит объективизировать дифференциальную диагностику между локализованным процессом и дебютом его генерализации, осуществить раннюю стратификацию риска фульминантного сепсиса, а также аргументированно определять временные рамки и объём интенсивной

терапии, включая применение экстракорпоральных технологий в соответствии с актуальными консенсусами Surviving Sepsis Campaign.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать отсутствие в современной клинической практике валидированных инструментов ранней диагностики, способных достоверно разграничить локальное воспаление и начальную фазу системной генерализации у пациентов с инфекцией почек и мочевыводящих путей. Это обосновывает целесообразность поиска и клинической апробации новых молекулярных предикторов, среди которых приоритетное значение приобретает оценка уровня экспрессии гена ИЛ-6. Именно поэтому диссертационная работа Ершовой Карины Анатольевны, посвященная изучению новых способов прогнозирования риска развития сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек, является важной, современной и актуальной.

Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научно-методические подходы, использованные автором при планировании, выполнении и анализе работы, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к медико-биологическим наукам, что стало залогом обоснованности выводов, к которым пришел автор. Цель диссертационного исследования сформулирована четко, напрямую вытекает из актуальности работы и обусловливает выбор направления работы, нацеленной на оценку прогностической значимости экспрессии гена ИЛ-6 и её включение в интегральный прогностический индекс риска сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек.

Поставленные пять задач полностью охватывают проблемы, сформулированные целью, регламентируя последовательное проведение ретроспективного и проспективного этапов исследования. Первая задача посвящена оценке частоты встречаемости сепсиса и септического шока у пациентов с воспалительными заболеваниями почек в ретроспективном

анализе. Во второй задаче установлено влияние сроков диагностики развития осложнений на результаты лечения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Третья задача посвящена изучению динамики уровня экспрессии гена ИЛ-6 в крови у пациентов с воспалительными заболеваниями почек на этапах формирования осложнений воспалительного процесса и установлению взаимосвязи с общепринятыми маркерами воспаления и критериями синдрома множественной органной дисфункции, в сравнении с контрольной группой практически здоровых лиц. Решение четвертой задачи направлено на оценку диагностической и прогностической значимости экспрессии гена ИЛ-6 для раннего выявления сепсиса и синдрома множественной органной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями почек. Заключительной пятой задачей стала разработка интегрального прогностического индекса риска развития и тяжёлого течения сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек на основе экспрессии гена ИЛ-6 и оценка его прогностической значимости.

Дизайн исследования носит комбинированный характер и объединяет два последовательных этапа. На первом этапе выполняется ретроспективный анализ медицинской документации 100 пациентов, госпитализированных с воспалительными заболеваниями почек, которые были осложнены развитием сепсиса. Второй этап представляет собой проспективное контролируемое клиническое наблюдение. В него включены 60 пациентов с патологией почек (из них часть соответствовала критериям сепсиса Sepsis-3, а часть не имела клинических проявлений системной инфекции), а также группа сравнения, состоящая из 30 практически здоровых добровольцев. На данном этапе осуществляется динамический мониторинг комплекса клинико-лабораторных параметров: регистрируются стандартные маркеры воспаления и органной дисфункции, определяется уровень экспрессии гена ИЛ-6.

Гетерогенность выборки в проспективном блоке — включение больных как с манифестным сепсисом, так и без такового — обеспечивает возможность проведения сравнительной оценки исследуемых показателей для выявления

ранних предикторов генерализации инфекционного процесса и установления их корреляции с риском развития септического состояния.

В работе представлен адекватный поставленным задачам методический подход с использованием современных методов исследования. Обоснованность и достоверность полученных научных результатов подтверждаются такими методологическими факторами, как репрезентативность выборки, стандартизация исследовательского протокола, корректность статистической обработки, внешняя валидность и согласованность с данными литературы, воспроизводимость прогностической модели. Достаточная численность исследуемых групп и предварительный расчёт мощности продемонстрировали статистическую мощность исследования на уровне не менее 80% при заданном пороге статистической значимости $\alpha=0,05$.

Применение автором унифицированных алгоритмов клинико-лабораторного мониторинга и молекулярно-генетического тестирования минимизирует систематические ошибки измерения. Процедуры сбора, кодирования и первичной верификации данных полностью соответствуют принципам надлежащей клинической практики и адекватны поставленным задачам. Обработка эмпирических данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 27.0.1 (IBM Corp., США). Выбор между параметрическими и непараметрическими методами анализа строго детерминировался результатами проверки характера распределения признака (тест Шапиро–Уилка) и оценки гомогенности дисперсий (критерий Левена). В зависимости от типа данных применялись современные методы многомерной статистики: критерии ранговой вариации Крускала–Уоллиса и Фридмана, критерий знаковых рангов Уилкоксона, анализ таблиц сопряжённости (хи-квадрат Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера), корреляционный анализ Спирмена, а также ROC-анализ для оценки дискриминационной способности моделей.

Выявленные автором закономерности соотносятся с фундаментальными положениями отечественных и зарубежных работ, посвящённых патофизиологии сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности, и интерпретированы в контексте современных представлений о цитокиновом каскаде. Разработанный интегральный индекс прошёл первичную внешнюю валидизацию на независимой тестовой выборке из 30 пациентов, не включённых в основную когорту, при этом подтверждена воспроизводимость прогностической точности модели: AUC ROC составила 0,81 при чувствительности 83% и специфичности 70%.

На защиту автором выносятся три положения. В первом положении автор показывает, что 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. Этим положением подчеркивается значимость проблемы: септические осложнения при воспалительных заболеваниях почек достоверно утяжеляют течение основного патологического процесса, при этом тяжесть клинических исходов находится в прямой зависимости от своевременности диагностики: поздняя идентификация септических осложнений сопряжена с максимальными показателями неблагоприятного исхода. Автор доказывает не просто наличие высокой смертности, а количественно подтверждает «цену» диагностической ошибки или задержки в начале интенсивной терапии для самого пациента и всей системы здравоохранения.

Во втором положении автор доказывает, что экспрессия гена ИЛ-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями почек повышается еще на доклиническом этапе генерализации воспаления и ассоциирована с тяжестью органной дисфункции и исходами сепсиса. Этим подчеркивается роль ИЛ-6 как раннего диагностического маркера. Данный молекулярный показатель имеет статистически значимую прямую корреляционную связь с тяжестью

развивающейся органной дисфункции и вероятностью летального исхода сепсиса (r = 0,394, p = 0,031). Кроме того, прогностическая способность уровня ИЛ-6 подтверждена методом анализа характеристических кривых (AUC ROC = 0,767, p = 0,028).

В третьем положении автор демонстрирует, что разработанный автором интегральный прогностический индекс, математически объединяющий экспрессию гена ИЛ-6 с другими клинико-лабораторными параметрами, превосходит по своей дискриминационной способности все оцениваемые отдельные маркеры. Точность данного индекса в отношении ранней стратификации риска развития сепсиса и оценки тяжести его течения составляет AUC ROC = 0,81, что существенно выше показателей изолированных тестов (диапазон 0,511–0,767) при уровне статистической значимости p <0,05. Этим убедительно демонстрируется практическая применимость исследования. Автором создана новая композитная модель, которая переводит разрозненные данные в единый надежный алгоритм принятия врачебных решений, превосходящий стандартные методы лабораторной диагностики.

В завершение работы автором сделано пять выводов. Выводы полностью соответствуют задачам исследования. Результаты работы, отраженные в выводах, являются основой практических рекомендаций по ранней стратификации риска сепсиса, интерпретация значений экспрессии гена ИЛ-6, использованию интегрального прогностического индекса, организационным аспектам.

Представленный объем наблюдений, применение современного комплексного подхода к оценке маркеров генерализации воспалительного процесса на ранних стадиях заболевания, адекватных методов статистической обработки полученных данных позволяют считать, что работа Ершовой Карины Анатольевны выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне, результаты исследования достоверны, а выводы и

практические рекомендации подкреплены основными положениями диссертационного исследования.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций. Автором впервые в российской клинической практике осуществлена оценка транскрипционной активности гена ИЛ-6 у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями почек, осложненными развитием сепсиса. Впервые установлено, что повышенная экспрессия указанного гена регистрируется уже на момент госпитализации и опережает динамику традиционных маркеров системного воспаления.

Впервые для взрослой когорты больных с урологическим сепсисом продемонстрирована статистически значимая ассоциация уровня и кинетики экспрессии гена ИЛ-6 с ключевыми факторами прогноза: возрастным статусом пациента, степенью коморбидной отягощенности, выраженностью синдрома полиорганной недостаточности и клиническими исходами заболевания.

Автором разработан и запатентован (приоритетная справка на изобретение № 2859636) интегральный прогностический индекс, базирующийся на определении уровня мРНК ИЛ-6 и предназначенный для стратификации пациентов по степени риска манифестации генерализованной инфекции. Принципиальной новизной предложенной математической модели является первичное включение в структуру предикторов молекулярно-генетического параметра — экспрессии гена ИЛ-6, наряду с традиционными антропометрическими и клинико-лабораторными переменными.

Это позволяет расширить научные представления о возможностях применения оценки транскрипционной активности гена ИЛ-6 у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями почек.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. В рамках работы над диссертационным исследованием опубликованы 5 научных работ, включая 2 статьи в изданиях, входящих в перечень изданий,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Кроме того, автором 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), что, несомненно, подчеркивает научную значимость выполненного диссертационного исследования. Основные положения диссертации и результаты исследования представлены автором на 5 межрегиональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях, форумах и конгрессах.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа изложена в классическом стиле на 151 странице машинописного текста, содержит 20 таблиц и 17 рисунков. Работа построена по общепринятому плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждение и заключение с основными итогами работы, выводами, практическими рекомендациями и рекомендациями для дальнейшей разработки проблемы. Список литературы, приведенный автором, включает 136 источников, из которых 79 отечественных и 57 иностранных.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, степень разработанности темы, поставлены цель и задачи исследования, показаны основные методические подходы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, сведения о структуре работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности, личный вклад автора.

Первая глава диссертационного исследования представляет собой развернутый аналитический обзор современной литературы, посвященный проблеме осложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) и уросепсиса. Автор структурно и содержательно последовательно раскрывает

эпидемиологические, патогенетические, клинические и молекулярно-генетические аспекты проблемы. В первом разделе автор констатирует высокую медико-социальную значимость ИМВП, которые занимают лидирующие позиции в структуре внутрибольничных инфекций (до 44%). Автором подчеркивается парадоксальный факт: широкое внедрение малоинвазивных технологий (перкутанная нефролитотрипсия), призванных снизить травматичность лечения, на практике оказывается сопряжено с ростом инфекционной нагрузки. Механическая фрагментация инфицированных конкрементов на фоне обструкции способствует транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток. Ситуацию усугубляет глобальный рост антибиотикорезистентности штаммов грамотрицательных микроорганизмов, что делает эмпирическую терапию все менее предсказуемой. Автор фиксирует отсутствие статистически значимого снижения частоты гнойно-деструктивных форм нефропатий и летальности от сепсиса, которая при развитии шока достигает критических значений. Второй раздел главы детально анализирует каскадный переход локального воспаления в генерализованную системную реакцию. Ключевым триггером выступает липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, активирующий TLR4-рецепторы макрофагов. Это инициирует «цитокиновый шторм», центральным звеном которого является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Автор акцентирует внимание на специфике урологического сепсиса: наличие обструкции мочевых путей поддерживает непрерывную бактериемию до момента декомпрессии. Третья часть обзора систематизирует данные о клинике урогенного сепсиса и современных подходах к его купированию. Отмечается ограниченность прогностических возможностей скрининговых шкал NEWS/NEWS2 и qSOFA, а также диагностической шкалы SOFA, которые оценивают уже состоявшуюся органную дисфункцию, но не способны выявить сверхраннюю фазу генерализации процесса. Четвертый раздел первой главы посвящен критическому анализу биомаркеров. Наиболее перспективным направлением признается изучение провоспалительных цитокинов на уровне экспрессии

генов. Автор подчеркивает фундаментальное противоречие: доказательная база по белковому ИЛ-6 обширна, тогда как данные о клинической роли экспрессии гена ИЛ-6 (мРНК) у взрослых пациентов с патологией почек практически отсутствуют. Обзор смежных генетических исследований (полиморфизмы, пресепсин, некодирующие РНК) подтверждает тренд на поиск индивидуальных предикторов иммунного ответа. Заключительный раздел синтезирует выявленные противоречия: отсутствие валидированных критериев ранней генерализации воспаления, опережающих развитие органной недостаточности; неопределенность оптимальных сроков инициации эфферентной терапии; недостаточная изученность транскрипционной активности (экспрессии мРНК) гена ИЛ-6 как раннего предиктора в популяции урологических больных; отсутствие персонализированных алгоритмов терапии, интегрирующих молекулярно-генетические данные. Таким образом, в первой главе автор методично доказывает, что несмотря на прогресс в понимании биологии сепсиса, существует разрыв между знанием о центральной роли ИЛ-6 в патогенезе и отсутствием внедренного в клинику инструмента для измерения его ранних генетических проявлений. Это полностью обосновывает необходимость проведения данного исследования для разработки нового интегрального прогностического индекса.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена детальному описанию методологического аппарата, на основе которого были получены научные результаты. Глава структурирована в строгом соответствии с требованиями доказательной медицины и описывает весь путь от планирования до статистической обработки данных. В главе описан систематический поиск по методологии PRISMA для обоснования актуальности темы. Этот раздел демонстрирует глубокое погружение автора в мировой контекст проблемы перед началом собственного эксперимента. Также во второй главе детально описан дизайн исследования, которое имеет комбинированный ретроспективно-проспективный характер. Автором приведена методология проведения лабораторных и инструментальных

исследований у пациентов: молекулярная генетика - определение экспрессии гена ИЛ-6 методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени, клинико-лабораторный блок - развернутый гематологический, биохимический, коагулологический профиль, а также газовый состав крови и уровень лактата, лейкоцитарный индекс Кальф-Калифа, динамический расчет баллов по шкале SOFA. Автором подробно приведен протокол интенсивной терапии, основанный на клинических рекомендациях Минздрава РФ (2023–2024 гг.), KDIGO (2024) и Surviving Sepsis Campaign (2026). Описаны алгоритмы санации очага, эскалации антибактериальной терапии, волемической поддержки, применения вазопрессоров (норадреналин) и экстракорпоральных методов детоксикации. План статистической обработки данных проработан с высокой степенью детализации: использовано современное программное обеспечение SPSS Statistics 27.0.1, при проверке гипотез выбор критериев зависел от типа распределения (тест Шапиро–Уилка) и однородности дисперсий (тест Левена), автором были применены непараметрические методы (Крускала–Уоллиса, Фридмана, Уилкоксона) ввиду асимметрии данных в группе тяжелого сепсиса. С целью анализа выживаемости и прогноза автором был проведен ROC-анализ для определения дискриминационной способности маркеров (AUC, чувствительность, специфичность). Автор честно указывает ограничение размера выборки (90 человек вместо расчетных 250–300), позиционируя разработанную прогностическую модель как предварительную, требующую внешней валидации.

Таким образом, вторая глава доказывает высокую степень научной добросовестности исследователя: дизайн исследования адекватен поставленным задачам, методики валидированы, терапия стандартизирована, а ограничения метода открыто декларируются.

Результаты собственных исследований и их интерпретация представлены автором в третьей главе в виде детального отчета о результатах клинического и лабораторного мониторинга пациентов. Приведено количественное подтверждение гипотез, выдвинутых в первой главе,

продемонстрирована кинетика изучаемых маркеров на разных этапах развития патологического процесса. Проведенный автором ретроспективный анализ данных за 2018–2024 годы показал высокую частоту сепсиса у урологических больных (18,6%) и значительную летальность при задержке антибактериальной терапии более чем на 24 часа (рост с 4,8% до 21,1%). Автором выявлена проблема поздней диагностики: у четверти пациентов верификация сепсиса запаздывала из-за неспецифичности симптомов и ограниченной информативности стандартных тестов (лейкоцитоза, СРБ).

Ключевым разделом главы стал анализ динамики лабораторных показателей. В этом разделе представлено главное открытие работы — сравнительная кинетика экспрессии гена ИЛ-6 относительно традиционных маркеров. Так, у пациентов с сепсисом экспрессия гена ИЛ-6 демонстрировала «взрывной» характер уже на момент госпитализации, что было значительно выше контроля и превышало показатели второй группы почти в 5 раз. К первым суткам отмечался пик органной дисфункции и максимальные значения прокальцитонина, после чего к седьмым суткам все показатели постепенно снижались под влиянием терапии. Найдена важная закономерность: экспрессия гена ИЛ-6 начинала снижаться раньше других маркеров, приближаясь к норме уже к третьим суткам. Установлено пороговое значение экспрессии гена ИЛ-6 >3,0 отн. ед. при поступлении, оно ассоциировано с высоким риском тяжелой органной дисфункции с чувствительностью, подтвержденной точным критерием Фишера ($p=0,002$). Автором показано, что интенсивная терапия эффективна, но сроки выздоровления напрямую зависят от возраста и сопутствующих заболеваний. В обсуждении результатов автор делает вывод о фазном характере динамики ИЛ-6. Так, на I этапе высокая экспрессия служит маркером самого факта инициации цитокинового шторма, опережая клинику. На II этапе уровень мРНК ИЛ-6 коррелирует с тяжестью органной дисфункции (SOFA). К III–IV этапам показатель нормализуется быстрее классических маркеров, теряя

значимость для длительного мониторинга, но подтверждая свою роль как сверхраннего индикатора.

Таким образом, в третьей главе автор доказывает, что экспрессия гена ИЛ-6 является высокочувствительным молекулярным сигналом ранней генерализации воспаления, который позволяет дифференцировать жизнеугрожающий сепсис от транзиторной послеоперационной воспалительной реакции еще до того, как среагируют уровни прокальцитонина или С-реактивного белка.

Четвертая глава диссертационного исследования посвящена математическому и статистическому анализу взаимосвязей между изученными маркерами, а также оценке их способности предсказывать неблагоприятный исход заболевания на основе их прогностической силы. Автором приведены результаты корреляционного анализа, в котором исследовались связи между экспрессией гена ИЛ-6, прокальцитонином (ПКТ), С-реактивным белком (СРБ), лейкоцитами и тяжестью состояния по шкале SOFA в разные временные точки у пациентов с сепсисом и без него. Для оценки прогностической значимости исследуемых маркеров, предсказывающих развитие сепсиса, автором был проведен ROC-анализ, результаты которого показали явное превосходство молекулярно-генетических методов над рутинными: экспрессия гена ИЛ-6 продемонстрировала наилучшую прогностическую способность (AUC = 0,767, p=0,028), прокальцитонин занял второе место (AUC = 0,741, p=0,046), а лейкоцитарный индекс интоксикации, шкала SOFA, общее количество лейкоцитов и особенно С-реактивный белок (AUC = 0,511) оказались значительно менее информативными для раннего прогноза. Кроме того, автором подтверждена прямая зависимость: чем выше уровень транскрипционной активности гена ИЛ-6 на ранних этапах, тем выше риск достижения критических баллов по шкале SOFA. При этом пиковый уровень ИЛ-6 фиксируется раньше пикового уровня ПКТ и СРБ, что позволяет использовать его для сверхранней стратификации пациентов в отделении реанимации. В четвертой главе автор делает ключевой вывод о фазности

изменения уровня экспрессии гена ИЛ-6: на этапе инициации наблюдается высокая автономность этого маркера и происходит фиксация запуска цитокинового шторма еще до появления клиники сепсиса; на этапе пика происходит синхронизация уровня экспрессии гена ИЛ-6 с тяжестью органной дисфункции (SOFA); на этапе разрешения происходит быстрое снижение, опережающее нормализацию классических маркеров. Это подтверждает концепцию автора о том, что экспрессия гена ИЛ-6 является не дублирующим, а дополняющим параметром, который дает информацию о процессах на уровне иммунокомпетентных клеток, недоступную при обычном анализе крови. Таким образом, автором подчеркивается, что экспрессия гена ИЛ-6 является наиболее сильным одиночным предиктором тяжелого течения урологического сепсиса, обладает высокой диагностической точностью, опережает стандартные тесты по времени реакции и имеет четкую патогенетическую связь с развитием синдрома множественной органной дисфункции.

Пятую главу диссертационного исследования автор посвятила разработке, математическому обоснованию и клинической апробации интегрального прогностического индекса (ПИ), который объединяет молекулярно-генетические данные с традиционными клинико-лабораторными показателями. Автор создал эвристический скоринговый индекс путем суммирования нормализованных значений ключевых предикторов: экспрессия гена ИЛ-6 (наибольший вес — 0,35), прокальцитонин (0,25), шкала SOFA (0,18), С-реактивный белок, ЛИИ, лейкоциты, а также модифицирующие параметры (возраст и коморбидность). Для проверки работоспособности индекса была сформирована независимая валидационная выборка из 30 пациентов, в которой разработанный автором ПИ продемонстрировал высокую точность прогноза тяжелого течения сепсиса: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,81 (95% ДИ 0,68–0,93). В качестве клинической апробации приведены два развернутых клинических примера, демонстрирующих практическую ценность индекса. В этой главе автор

описывает разработанный программный продукт «Urosepsis Predict Pro» для автоматизации расчета индекса. Автор подчеркивает, что модель является первично апробированным инструментом, а основные ограничения связаны с одноцентровым характером работы (Саратовская область) и малым числом событий (исходов) в проспективной когорте, что требует дальнейшей внешней валидации на расширенных многоцентровых выборках перед внедрением в широкую практику. Таким образом, пятая глава завершает исследование переходом от фундаментального понимания роли ИЛ-6 к созданию прикладного цифрового инструмента для персонализированной медицины в интенсивной урологии. Автор всесторонне оценивает и обсуждает основные итоги проведенного исследования.

Заключение является подведением итогов и обобщением проведенного диссертационного исследования. Всего автором сформулировано пять выводов. Выводы диссертационной работы основаны на результатах собственных исследований и содержат обобщения, вытекая из содержания самой работы.

Написание диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011. Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражая ее суть, дает полное представление о самой диссертации.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Теоретическая значимость диссертационного исследования заключена в расширении научных представлений о возможностях использования лабораторного маркера экспрессии гена ИЛ-6 при лечении пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями почек.

На основе полученных данных о высокой частоте развития септических осложнений воспалительных заболеваний почек, ассоциированных с достоверно более выраженной полиорганной дисфункцией, увеличением

длительности лечения в отделении анестезиологии-реанимации и более высокой летальностью, особенно при поздней диагностике осложнений, диссертационное исследование позволило обосновать использование новых лабораторных и интегральных инструментов, обладающих более высокой чувствительностью и специфичностью, нежели существующие рутинно применяемые диагностические маркеры. Немаловажным является получение автором результатов, свидетельствующих о временных соотношениях 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. Кроме того, автором впервые установлено, что возраст, коморбидный фон и исходная тяжесть состояния влияют на уровень и динамику экспрессии гена ИЛ-6, а также на его связь с развитием полиорганной дисфункции.

Полученные данные имеют большое практическое значение. Автором предложен оригинальный 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). Автором разработан интегральный прогностический индекс, объединяющий экспрессию гена ИЛ-6, прокальцитонин, стандартные лабораторные маркеры и шкалу SOFA. Применение такого прогностического 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.

Замечания и вопросы. В тексте встречаются некоторые фразеологические неточности и ошибки, которые тем не менее, не оказывают существенного влияния на результаты исследования и восприятие работы в целом. В процессе изучения диссертационного исследования возникли вопросы для дискуссии во время публичной защиты.

1. Как будет меняться экспрессия гена ИЛ-6 и значения предлагаемого Вами прогностического индекса (ПИ) при волнообразном течении сепсиса и сможет ли значение экспрессии гена ИЛ-6 помочь в прогнозировании возможного будущего ухудшения состояния пациента, который, казалось бы, поправляется и классические лабораторные маркеры еще не демонстрируют отрицательную динамику?

2. В зарегистрированном Вами программном продукте «Urosepsis Predict Pro» для автоматизированного расчета ПИ какое значение уровня экспрессии ИЛ-6 следует учитывать, если предлагается измерять ПИ 1-2 раза в сутки, а анализ уровня экспрессии ИЛ-6 Вы проводили с меньшей периодичностью?

3. Имеется ли практический и экономический смысл более частого исследования экспрессии гена ИЛ-6 в течение всего периода нахождения пациента в ОРИТ, учитывая, что Вы рекомендуете регулярный пересчёт ПИ 1-2 раза в сутки в остром периоде?

Заключение.

Диссертация Ершовой Карины Анатольевны «Прогнозирование риска развития сепсиса у пациентов с воспалительными заболеваниями почек», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача улучшении результатов интенсивной терапии сепсиса у

пациентов с воспалительными заболеваниями почек за счет разработки системы ранней диагностики генерализации воспалительного процесса.

Полученные результаты исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для анестезиологии и реаниматологии. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент: Щеголев Алексей Валерианович

Начальник кафедры (клиники) военной
анестезиологии и реаниматологии им. Б.С. Уварова -
Главный анестезиолог-реаниматолог
Министерства обороны Российской Федерации,
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Подпись Щеголева А.В. заверяю.

«02» октября 2026 года

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 195277, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж
Телефон: 8 (812) 667-71-18, 8 (812) 292-32-01
email: vmeda-nio@mil.ru