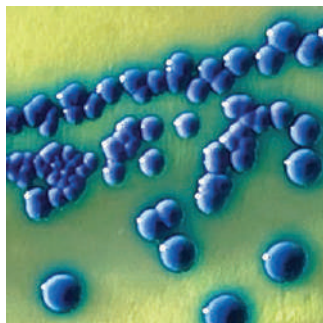




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:

Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.08.2026

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Игорь Викторович Чеботарь (НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

- Шаповалова В.В., Шайдуллина Э.Р., Шипулин Г.А., Эйдельштейн М.В.
4 Анализ таксономической структуры рода *Stenotrophomonas* на основе геномных данных
- Андреев В.А., Привольнев В.В., Родин А.В., Новиков И.А., Голуб А.В.
13 Местное лечение раневой инфекции: что нового за последнее десятилетие?
- Григорян Д.А., Горбачева А.А., Мацвай А.Д.
25 Современные представления о роли вирусов как этиологического фактора сепсиса
- Домблдес Э.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Киян Т.А., Жуховицкий В.Г., Гущин В.А., Кондратьева Е.И.
50 Этиологическая структура инфекций респираторного тракта у пациентов различных возрастных групп с первичной цилиарной дискинезией

Антимикробные препараты

- Резолюция по итогам круглого стола
64 Пневмонии. От пенициллина до наших дней: что изменилось за последние сто лет
- Зырянов С.К., Бондарева И.Б., Пуцман Г.А., Ченкуров М.С., Савоцкая А.М., Коваль В.Р.
72 Исследования фармакокинетики и фармакодинамики линезолида у недоношенных новорожденных

Антибиотикорезистентность

- Кузьменков М.Ю., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
81 Методы машинного обучения в прогнозировании антибиотикорезистентности
- Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Рачина С.А.
92 Роль мониторинга применения системных антимикробных препаратов в профилактике селекции лекарственной устойчивости

Опыт работы

- Фалалеева С.О., Ахмедова Э.И., Кирпичева А.В., Новикова Т.О., Курамшина В.Р., Желтова А.Р., Саушкина А.М.
103 Мониторинг этиологической структуры внебольничных инфекций мочевых путей и антибиотикорезистентности ведущего уропатогена – *Escherichia coli* у детей и подростков в Красноярском крае
- Полякова Е.А., Мательский Н.А., Горбич О.А., Горбич Ю.Л., Солнцева А.В.
108 Иммуногенетические предикторы тяжелого течения сепсиса: роль функциональных полиморфизмов
- Салмин А.В., Семенова О.В., Турсунова Н.В., Емельянова Е.П.
124 Микробиом нижних дыхательных путей у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией
- Симончик М.В., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Тапальский С.Д.
131 Антимутантная активность комбинации колистина и рифаксимина при селективной деконтаминации кишечника: валидация в динамической проточной системе

Иммуногенетические предикторы тяжелого течения сепсиса: роль функциональных полиморфизмов

Полякова Е.А.^{1,2}, Мательский Н.А.¹, Горбич О.А.³, Горбич Ю.Л.⁴, Солнцева А.В.^{1,2}

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

³ УЗ «Первая городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

⁴ Комитет по здравоохранению Мингорисполкома, Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Екатерина Александровна Полякова
Эл. почта: polyakovakat86@gmail.com

Ключевые слова: сепсис, септический шок, ДВС-синдром, генетический полиморфизм, летальность, предикторы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Выявить ассоциации функциональных полиморфизмов генов иммунной, эндотелиальной и коагуляционной систем с тяжестью течения и исходами сепсиса для обоснования генетических предикторов риска.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование включено 124 пациента онкогематологического профиля в возрасте от 1 мес. до 28 лет, у которых зарегистрировано 152 эпизода сепсиса. Генотипирование 20 полиморфных вариантов в 16 генах проведено методом капиллярного секвенирования по Сэнгеру. Статистическая обработка включала оценку соответствия распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга, сравнение частот по доминантной модели наследования с расчетом отношения шансов (OR), критерия χ^2 с поправкой Йейтса и определение двустороннего уровня значимости p .

Результаты. Наиболее значимый предиктор неблагоприятного течения – полиморфизм -2518A > G гена *MCP1*, ассоциированный с тяжелым острым почечным повреждением (ОПП) (OR = 3,30; p = 0,001), потребностью в почечно-заместительной терапии (OR = 5,4; p < 0,0001), ИВЛ (p = 0,019) и летальностью (OR = 2,4; p = 0,02). Полиморфизм с.665C > T гена *MTHFR* связан с сепсис-индуцированной коагулопатией (OR = 2,0; p = 0,049), ДВС-синдромом (OR = 2,9; p = 0,003) и провоспалительным ССВО-фенотипом (OR = 2,17; p = 0,04). Для полиморфизмов гена *HAVCR1* выявлена двойственная роль: с.619A > G – протективный при септическом шоке (OR = 0,42; p = 0,02) и ОПП (OR = 0,34; p = 0,007); с.536T > C – ассоциирован с летальностью (OR = 3,7; p = 0,02). Разнонаправленные эффекты полиморфизмов гена *IL18*: -607C > A – риск почечно-заместительной терапии (OR = 3,3; p = 0,008) и ИВЛ (OR = 2,4; p = 0,009); -137G > C – защита при этих осложнениях (OR = 0,46 и 0,32 соответственно). Установлена контекст-зависимость полиморфизма -308G > A гена *TNFA*: ассоциирован с коагулопатией (OR = 4,10; p = 0,02) и протективный для хронического критического состояния (OR = 0,18; p = 0,001). Полиморфизмы генов *TLR4* (с.296A > G, с.596C > T) и *IL18* (-137G > C) ассоциированы с риском рецидивов сепсиса (OR = 4,0; p = 0,03). Вариант с.*1205G > A гена *TLR4* связан с септическим шоком (OR = 2,2; p = 0,04). Вариант 4G/5G гена *PAI-1* ассоциирован с тяжестью ОПП (OR = 2,62; p = 0,009), а протективный аллельный вариант с.-159C > T гена *CD14* – со снижением риска хронического критического состояния (OR = 0,36; p = 0,0054).

Выводы. Полученные результаты обосновывают целесообразность генетического тестирования для стратификации риска и персонализации интенсивной терапии у пациентов с сепсисом и сопутствующей онкогематологической патологией.

Original Article

Immunogenetic predictors of severe sepsis: role of functional polymorphisms

Polyakova E.A.^{1,2}, Matselski N.A.¹, Gorbich O.A.³, Gorbich Yu.L.⁴, Solntsava A.V.^{1,2}

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³ City Clinical Hospital No. 1, Minsk, Republic of Belarus

⁴ Healthcare Committee of the Minsk City Executive Committee, Minsk, Republic of Belarus

Contacts:

Ekaterina A. Polyakova
E-mail: polyakovakat86@gmail.com

Key words: sepsis, septic shock, disseminated intravascular coagulation, genetic polymorphism, mortality, predictors.

Objective. To identify associations between functional polymorphisms in genes of the immune, endothelial, and coagulation systems and the severity and outcomes of sepsis to validate genetic risk predictors.

Materials and methods. This single-center prospective study included 124 patients aged of 1 month to 28 years with hematological malignancies, in whom 152 cases of sepsis were recorded. Genotyping of 20 polymorphic variants in 16 genes was performed using capillary Sanger sequencing. Statistical analysis included assessing the conformity of genotype distributions to Hardy–Weinberg equilibrium,

Полякова Е.А. и соавт.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

comparing frequencies using the dominant inheritance model, and calculating odds ratio (OR), the Yates corrected χ^2 test, and p-value (2-tail).

Results. The most significant predictor of an unfavorable course is the *MCP1* -2518A>G polymorphism, associated with severe acute kidney injury (AKI) (OR = 3.30; p = 0.001), the need for renal replacement therapy (OR = 5.4; p < 0.0001), mechanical ventilation (p = 0.019) and mortality (OR = 2.4; p = 0.02). *MTHFR* c.665C>T is associated with sepsis-induced coagulopathy (OR = 2.0; p = 0.049), DIC (OR = 2.9; p = 0.003) and proinflammatory phenotype SIRS (OR = 2.17; p = 0.04). A dual role was determined for *HAVCR1*: c.619A>G is protective against septic shock (OR = 0.42; p = 0.02) and AKI (OR = 0.34; p = 0.007); c.536T>C is associated with mortality (OR = 3.7; p = 0.02). Opposite effects of *IL18*: -607C>A – risk of renal replacement therapy (OR = 3.3; p = 0.008) and mechanical ventilation (OR = 2.4; p = 0.009); -137G>C – protection against these complications (OR = 0.46 and 0.32, respectively). The context dependence of *TNFA* -308G>A was established: it was associated with coagulopathy (OR = 4.10; p = 0.02) and protective for chronic critical illness (OR = 0.18; p = 0.001). Polymorphisms of *TLR4* (c.296A>G, c.596C>T) and *IL18* (-137G>C) were associated with the risk of sepsis recurrence (OR = 4.0; p = 0.03). The *TLR4* variant c.*1205G>A was associated with septic shock (OR = 2.2; p = 0.04). *PAI-1* 4G/5G was associated with severity of AKI (OR = 2.62; p = 0.009), and the protective allelic variant CD14 c.-159C>T was associated with reduced risk of chronic critical illness (OR = 0.36; p = 0.0054).

Conclusions. Genetic markers associated with the development of key sepsis complications were identified. The obtained results substantiate the usefulness of genetic testing for risk stratification and personalized intensive care in patients with sepsis.

Введение

Сепсис характеризуется как полиморфное состояние, обусловленное дисрегуляцией ответа организма на инфекционный агент с развитием органной дисфункции, несмотря на современные терапевтические достижения [1, 2]. Эпидемиологические данные последних десятилетий демонстрируют не только масштабы летальности, но и формирование у спасенных пациентов специфического фенотипа «постсептического синдрома», включающего пролонгированные нарушения когнитивных и физических функций, необходимость многоэтапной реабилитации и повышенную потребность в медицинской помощи вне острого периода, что создает постоянное давление на ресурсы здравоохранения [3].

Финансовое бремя заболевания определяется продолжительностью терапии, применением антибактериальных средств резерва, дорогостоящим поддержанием витальных функций организма [4, 5]. Ситуация усугубляется глобальным ростом устойчивости патогенов, который напрямую коррелирует с утяжелением течения инфекционного процесса, кратным увеличением длительности госпитализации и, как следствие, экспоненциальным ростом финансовых затрат на ведение таких пациентов [6, 7].

Патогенез сепсиса характеризуется дихотомией иммунного ответа: наряду с гипervоспалением – ССВО (синдром системного воспалительного ответа) одновременно развивается компенсаторное противовоспалительное звено – СКПВО (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа), индуцирующее иммунопаралич и повышающее восприимчивость к нозокомиальным инфекциям на фоне полиорганной дисфункции [8]. Исход заболевания детерминирован сложным взаимодействием трех ключевых факторов: вирулентности возбудителя, реактивности иммунной системы макро-

организма и состояния эндотелиально-коагуляционного гомеостаза, что составляет основу современной парадигмы сепсиса [9, 10].

Ключевая роль в прогрессировании сепсиса отводится эндотелиальной дисфункции, запускающей микроциркуляторные расстройства, что ведет к тканевой гипоксии, сосудистой проницаемости и полиорганной недостаточности [11]. Ранняя диагностика сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) как начальной стадии ДВС-синдрома позволяет своевременно выявлять риск тромбогеморрагических осложнений [11]. Профилактика риска необходима и в связи с частым развитием острого повреждения легких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие эндотелиально-эпителиального повреждения легочной ткани [12, 13]. Исход сепсиса определяется взаимодействием факторов патогенности микроорганизма, преморбидного фона и исходной иммунореактивности пациента. Существенную роль играют генетически обусловленные особенности регуляции воспаления, эндотелия и гемостаза [14–16].

Полигенная природа восприимчивости к сепсису охватывает широкий спектр звеньев: от узнавания патогенов и цитокиновой сигнализации до регуляции сосудистого тонуса, апоптоза и гемостаза [17–19]. Неоднородность выборок – этнические, возрастные различия, фоновая патология и локализация очага инфекции – объясняет расхождения в выводах исследований по данной проблеме [18, 19].

Иммуногенетический профиль пациента способен влиять на ключевой патогенетический дисбаланс сепсиса, смещая вектор в сторону либо гипervоспаления, либо иммуносупрессии. Это ассоциировано с большим разнообразием исходов: от септического шока,

сепсис-ассоциированного острого повреждения легких (СА-ОПЛ), ОРДС и коагулопатий до хронического критического состояния, сепсис-ассоциированного острого почечного повреждения (СА-ОПП) и летальности [20]. Пациенты с онкогематологической патологией относятся к группе высокого риска. Иммунодефицит, нейтропения, массивная антимикробная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток формируют уникальный контекст, в котором влияние наследственных полиморфизмов может существенно отличаться от эффектов, наблюдаемых в общей популяции отделений реанимации и интенсивной терапии.

Сочетание клинических данных с молекулярно-генетическими маркерами позволяет более точно прогнозировать риск неблагоприятного течения сепсиса [18, 19].

В представленном исследовании анализируются полиморфизмы генов, охватывающие основные патобиологические оси тяжелого течения сепсиса: распознавание патогенов (*TLR4*, *CD14*), цитокиновая регуляция (*TNF α* , *IL6*, *IL10*, *IL18*), NO-зависимая вазорегуляция (*NOS3*, *NOS2*), эндотелиальная адгезия (*ICAM1*, *VCAM1*), коагуляция и фибринолиз (*PAI-1*), апоптоз (*BCL2*), хемокин-опосредованная миграция (*MCP1*), иммунорегуляторные молекулы (*HAVCR1*) и фолатный цикл (*MTHFR*) [8, 21–31]. Несмотря на накопленные данные, молекулярно-биологические аспекты действия генетических вариантов в контексте сепсиса требуют дальнейшего изучения [19]. Развитие иммуногенетических предикторов представляет собой приоритетное направление для формирования персонифицированного подхода в системе оказания медицинской помощи пациенту.

Цель данного исследования – выявить ассоциации функциональных полиморфизмов генов иммунной, эндотелиальной и коагуляционной систем с тяжестью течения и исходами сепсиса для обоснования генетических предикторов риска.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое когортное исследование, направленное на выявление ассоциаций полиморфных вариантов генов с тяжестью течения и осложнениями сепсиса у пациентов онкогематологического профиля. В исследование включено 124 пациента отделения реанимации и интенсивной терапии с онкогематологической патологией, у которых зарегистрировано 152 случая сепсиса. Возраст пациентов – от 1 мес. до 28 лет. Диагноз сепсиса выставлялся на основании критериев «Сепсис-3», используя шкалы органной дисфункции SOFA для пациентов старше 18 лет и pSOFA для пациентов младше 18 лет [9, 32]. Все пациенты получали стандартную терапию сепсиса в соответствии с клиническими рекомендациями. Исследование не было рандомизированным в связи с наблюдательным дизайном и отсутствием экспериментального воздействия. Общая выборка была стратифицирована на группы в зависимости от наличия или отсутствия конкретных клинических исходов и осложнений, что позволило прове-

сти сравнительный анализ распределения генотипов по каждому изучаемому признаку:

По развитию септического шока в первые сутки: группа 1 ($n = 73$) – случаи сепсиса без признаков септического шока; группа 2 ($n = 79$) – случаи с септическим шоком (потребность в назначении вазопрессоров ≥ 3 часов на фоне адекватного волеимического статуса).

По преобладающему типу иммунного ответа [33]. ССВО – соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 ≥ 10 и СКПВО – соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 < 10 : группа 1 ($n = 64$) – случаи с ССВО; группа 2 ($n = 71$) – случаи с СКПВО.

По тяжести развития СА-ОПП [34]. Пациенты были стратифицированы по стадиям ОПП согласно критериям KDIGO: группа 1 ($n = 82$) – случаи сепсиса с ОПП 0-1 стадии (отсутствие или легкое повреждение); группа 2 ($n = 70$) – случаи сепсиса с ОПП 2-3 стадии (умеренное или тяжелое повреждение).

По развитию СА-ОПП с потребностью в проведении почечной заместительной терапии (ПЗТ): группа 1 ($n = 43$) – случаи сепсиса, в которых пациентам проводилась ПЗТ по показаниям в связи с развитием СА-ОПП; группа 2 ($n = 109$) – случаи без проведения ПЗТ.

По потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с сопутствующим СА-ОПЛ [35]: группа 1 ($n = 81$) – случаи сепсиса, в которых пациентам проводилась инвазивная ИВЛ; группа 2 ($n = 71$) – без проведения инвазивной ИВЛ.

По развитию СИК [36]: группа 1 ($n = 97$) – случаи сепсиса с развитием СИК (≥ 4 баллов по шкале); группа 2 ($n = 55$) – без признаков СИК.

По развитию ДВС-синдрома [36]: группа 1 ($n = 91$) – случаи сепсиса с клинико-лабораторными признаками явного ДВС-синдрома согласно критериям ISTH (≥ 5 баллов по шкале); группа 2 ($n = 61$) – без признаков явного ДВС-синдрома согласно критериям ISTH.

По развитию повторного сепсиса: группа 1 ($n = 20$) – пациенты, у которых развился повторный случай сепсиса во время периода наблюдения; группа 2 ($n = 104$) – пациенты без повторных случаев сепсиса.

По развитию «хронического критического состояния» [37]: группа 1 ($n = 40$) – случаи сепсиса, в которых сформировалось хроническое критическое состояние (потребность в длительном, 14 и более суток, нахождении в ОРИТ с наличием сопутствующей органной дисфункции ≥ 2 баллов по шкале SOFA/pSOFA); группа 2 ($n = 99$) – без признаков «хронического критического состояния».

По 28-дневной летальности: группа 1 ($n = 47$) – случаи сепсиса, закончившиеся неблагоприятным (летальным) исходом в течение 28 дней от начала сепсиса; группа 2 ($n = 105$) – случаи сепсиса у пациентов, выживших к 28-му дню наблюдения.

Генотипирование проводили методом капиллярного секвенирования по Сэнгеру на автоматическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Япония). В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК из периферической крови и буккального эпителия. Первичный анализ данных секвенирования выполняли

в программах Sequencing Analysis 5.2 и Bioedit, референсные последовательности получали из базы Ensembl. Все изученные полиморфизмы были распространены с частотой встречаемости свыше 1% в европейской популяции. Анализировались 20 полиморфизмов в 15 генах: *NOS3* (rs1799983), *NOS2* (rs12297518), *TNFA* (rs1800629), *TLR4* (rs11536889; rs4986790; rs4986791), *CD14* (rs2569190), *HAVCR1* (rs1553316; rs12522248), *IL6* (rs1800795), *IL18* (rs1946518; rs187238), *IL10* (rs1800896), *BCL2* (rs2279115), *MCP1* (rs1024611), *ICAM1* (rs5498), *VCAM1* (rs1041163), *MTHFR* (rs1801133) и *PAI-1* (rs179762; rs2227631).

Статистический анализ данных

Для оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга (HWE) использовался критерий χ^2 .

Ввиду отсутствия группы контроля проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга выполнялась для когорты пациентов с сепсисом. Полиморфизмы со значимым отклонением от HWE ($p < 0,001$) исключались из анализа как потенциально содержащие технические артефакты [38]. Данный порог соответствует рекомендациям для контроля качества генотипирования в ассоциационных исследованиях [39]. Дополнительно выполнено сравнение аллельных частот

с данными международных баз 1000 Genomes Project и gnomAD для соответствующей этнической группы. Для всех указанных сравнений использовался проспективный когортный дизайн с оценкой распределения генотипов по доминантной модели наследования (носители хотя бы одного вариантного аллеля – гомозиготы + гетерозиготы – против гомозигот по диному типу).

Статистический анализ проводился с расчетом отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность (с расчетом двустороннего уровня значимости). Если ожидаемые значения хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности 2×2 были < 5 , применялся двусторонний точный критерий Фишера.

Результаты

В исследовании была проанализирована частота аллелей и генотипов для 20 однонуклеотидных полиморфизмов в 15 ключевых генах, ассоциированных с иммунным ответом, воспалением, апоптозом, эндотелиальной и коагуляционной функцией. Результаты, включая идентификационные номера (rs) в базе данных однонуклеотидных полиморфизмов (dbSNP), а также сравнение с частотой в европейской популяции (данные 1000 Genomes Project/ gnomAD), представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Распределение генотипов, частот аллелей и соответствие равновесию Харди – Вайнберга для исследуемых полиморфизмов

Ген, полиморфизм	Идентификационный номер	Аллели	Распределение частот аллелей, n	Общая частота (HWE χ^2 ; df)	P	Частота в популяции, %
NOS3 с.894G > T p.E298D	rs1799983	GG	14 (9,2%)	0,6; 1	0,43	13,1
		GT	71 (46,7%)			44,3
		TT	67 (41,1%)			42,5
NOS2 с.1823C > T p.S608L	rs2297518	CC	98 (64,5%)	4,73; 1	0,03	56,9
		CT	53 (34,9%)			40,0
		TT	1 (0,8%)			3,2
TNFA 308G > A	rs1800629	GG	15 (9,8%)	9,27; 1	0,023	1,2
		GA	40 (26,3%)			24,5
		AA	97 (63,8%)			74,4
TLR4 с.*1205G > A	rs11536889	GG	108 (71,0%)	4,33; 1	0,038	70,0
		GA	44 (28,9%)			28,4
		AA	0 (0,0%)			1,6
TLR4 с.296A > G p.D99G	rs4986790	AA	118 (77,6%)	2,31; 1	0,12	89,3
		AG	34 (22,4%)			10,1
		GG	0 (0,0%)			0,06
TLR4 с.596C > T, p.T199I	rs4986791	CC	118 (77,6%)	2,31; 1	0,12	89,1
		CT	34 (22,4%)			10,3
		TT	0 (0,0%)			0,06
CD14 с.-159C > T	rs2569190	CC	44 (28,9%)	0,68; 1	0,79	27,2
		CT	77 (50,7%)			48,3
		TT	31 (20,4%)			24,5
HAVCR1 с.536T > C, p.L179P	rs1553316	TT	5 (3,3%)	4,98; 1	0,026	1,0
		TC	26 (17,1%)			14,6
		CC	121 (79,6%)			84,4

Окончание таблицы 1

Ген, полиморфизм	Идентификационный номер	Аллели	Распределение частот аллелей, n	Общая частота (HWE χ^2 ; df)	p	Частота в популяции, %
HAVCR1 с.619A>G p.T207A	rs12522248	AA	45 (29,6%)	2,67; 1	0,102	48,3
		AG	106 (69,7%)			42,5
		GG	1 (0,7%)			9,2
IL6 -174C>G	rs1800795	CC	34 (22,4%)	0,068; 1	0,23	19,1
		CG	73 (48,0%)			44,9
		GG	45 (29,6%)			36,0
IL18 -607C>A	rs1946518	CC	38 (25,0%)	1,44; 1	0,23	32,8
		CA	73 (48,0%)			49,7
		AA	41 (27,0%)			17,5
IL18 -137G>C	rs187238	GG	61 (40,1%)	1,43; 1	0,23	52,1
		GC	65 (42,8%)			40,2
		CC	26 (17,1%)			7,8
IL10 -1082A>G	rs1800896	AA	72 (47,4%)	0,0035; 1	0,95	32,8
		AG	65 (42,8%)			43,7
		GG	15 (9,8%)			23,5
BCL2 -938C>A	rs2279115	CC	33 (21,7%)	10,93; 1	0,0009	19,1
		CA	53 (34,8%)			48,5
		AA	66 (43,4%)			32,4
CCL2/MCP1 -2518A/G	rs1024611	AA	96 (63,1%)	5,35; 1	0,021	44,9
		AG	55 (36,2%)			46,9
		GG	1 (0,7%)			8,2
ICAM1 с.1405A>G p.K469E	rs5498	AA	8 (5,3%)	14,83; 1	0,0001	27,8
		AG	91 (59,9%)			51,1
		GG	53 (34,9%)			21,1
VCAM1 1591T>C	rs1041163	TT	106 (69,7%)	0,79; 1	0,37	71,8
		TC	40 (26,3%)			25,4
		CC	6 (3,9%)			2,8
MTHFR с.665C>T p.A222V	rs1801133	CC	71 (46,7%)	5,12; 1	0,024	40,6
		CT	74 (48,7%)			45,9
		TT	7 (4,6%)			13,5
PAI-1 (SERPINE1) -675 5G>4G	rs1799762	4G	57 (37,5%)	8,51; 1	0,004	35,7
		5G*	85 (55,9%)			44,7
		5G**	10 (6,6%)			19,6
PAI-1 (SERPINE1) -844G>A	rs2227631	GG	54 (35,5%)	9,08; 1	0,003	35,0
		GA	87 (57,2%)			48,9
		AA	11 (7,2%)			16,1

* Альтернативный аллель в гомозиготе.

** Альтернативный аллель в гетерозиготе.

Статистический анализ показал соответствие распределения генотипов HWE для 18 из 20 изученных полиморфизмов ($p > 0,001$), что подтверждает достоверность генотипирования. Отклонение от HWE ($p < 0,001$) выявлено для двух локусов – *ICAM1* rs5498 ($\chi^2 = 15,22$; $p < 0,0001$) и *BCL2* rs2279115 ($\chi^2 = 11,76$; $p < 0,001$), которые исключены из дальнейшего анализа.

Результаты анализа ассоциаций изученных полиморфизмов генов иммунной, эндотелиальной и коагуляционной систем с тяжестью течения и исходами сепсиса представлены в Таблицах 2–11.

Полиморфизм в 3'-нетранслируемом UTR регионе гена *TLR4* с.*1205G>A достоверно ассоциирован с повышенным риском развития септического

шока (OR = 2,2; $p = 0,04$), тогда как вариант *HAVCR1* с.619A>G демонстрирует выраженный протективный эффект (OR = 0,42; $p = 0,02$), снижая вероятность данного осложнения более чем в 2 раза.

Полиморфизм гена *MTHFR* с.665C>T продемонстрировал значимую ассоциацию с характером воспалительного ответа: носители вариантного аллеля Т имели более чем двукратное повышение шансов развития ССВО по сравнению с СКПВО (OR = 2,17; $p = 0,013$), при этом носители аллеля Т составляли 64,1% в группе ССВО против 45,1% в группе СКПВО.

Полиморфизм гена *MCP1* -2518A>G достоверно ассоциирован с тяжестью СА-ОПП (OR = 3,3; $p = 0,001$): носители аллеля G составили 24,4% в группе ОПП

Таблица 2. Ассоциации полиморфизмов генов с развитием септического шока

Ген/полиморфизм	Генотип	Сепсис (n = 73)	Септический шок (n = 79)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -с.894G > T	TT + GT/GG	67/6	71/8	0,79 (0,26–2,40)	0,02	0,90
NOS2 : с.1823C > T	TT + CT/CC	24/49	30/49	1,25 (0,64–2,40)	0,24	0,63
TNFα : -308G > A	AA + GA/GG	66/7	71/8	0,94 (0,32–2,70)	0,03	0,87
TLR4 : с.*1205G > A	AA + GA/GG	15/58	29/50	2,2 (1,08–4,60)	4,06	0,04
TLR4 : с.296A > G	GG + AG/AA	16/57	18/61	1,05 (0,49–2,26)	0,004	0,95
TLR4 : с.596C > T	TT + CT/CC	16/57	18/61	1,05 (0,49–2,26)	0,004	0,95
CD14 : с.-159C > T	TT + CT/CC	52/21	56/23	0,98 (0,49–1,9)	0,02	0,89
HAVCR1 : с.536T > C	CC/TC + TT	56/17	65/14	1,40 (0,64–3,10)	0,42	0,52
HAVCR1 : с.619A > G	GG + AG/AA	29/44	17/62	0,42 (0,20–0,85)	5,12	0,02
IL6 : -174C > G	GG + CG/CC	61/12	57/22	0,51 (0,23–1,10)	2,23	0,14
IL18 : -607C > A	AA + CA/CC	53/20	61/18	1,28 (0,61–2,70)	0,22	0,64
IL18 : -137G > C	CC + GC/GG	45/28	46/33	0,87 (0,45–1,60)	0,07	0,79
IL10 : -1082A > G	GG + AG/AA	38/35	42/37	1,05(0,55–1,98)	0,0007	0,98
MCP1 : -2518A/G	GG + AG/AA	21/52	35/44	1,97 (1,004–3,9)	3,29	0,07
VCAM1 : -1591T > C	CC + TC/TT	23/50	23/56	0,89 (0,45–1,78)	0,02	0,89
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	43/30	52/27	1,34 (0,70–2,60)	0,51	0,48
PAI-1 : -844G > A	AA + GA/GG	47/26	51/28	1,01(0,52–1,90)	0,022	0,88
MTHFR : с.665C > T	TT + CT/CC	41/32	40/39	0,8 (0,42–1,50)	0,27	0,60

Таблица 3. Ассоциации полиморфизмов генов с типом иммунного ответа

Ген/полиморфизм	Генотип	ССВО (n = 64)	СКПВО (n = 71)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -с.894G > T	TT + GT/GG	56/8	66/5	0,53 (0,16–1,70)	0,61	0,43
NOS2 : с.1823C > T	TT + CT/CC	23/41	25/46	1,03 (0,51–2,10)	0,01	0,93
TNFα : -308G > A	AA + GA/GG	60/4	62/9	2,20 (0,63–7,50)	0,94	0,33
TLR4 : с.*1205G > A	AA + GA/GG	16/48	22/49	0,70 (0,35–1,60)	0,34	0,56
TLR4 : с.296A > G	GG + AG/AA	14/50	14/57	1,10 (0,5–2,62)	0,01	0,92
TLR4 : с.596C > T	TT + CT/CC	14/50	14/57	1,10 (0,5–2,62)	0,01	0,92
CD14 : с.-159C > T	TT + CT/CC	44/20	56/15	0,60 (0,27–1,30)	1,31	0,25
HAVCR1 : с.536T > C	CC/TC + TT	51/13	57/14	0,96 (0,41–2,20)	0,17	0,89
HAVCR1 : с.619A > G	GG + AG/AA	20/44	22/49	1,0 (0,49–2,10)	0,02	0,88
IL6 : -174C > G	GG + CG/CC	49/15	57/14	0,80 (0,35–1,80)	0,10	0,75
IL18 : -607C > A	AA + CA/CC	46/18	55/16	0,74 (0,34–1,60)	0,30	0,58
IL18 : -137G > C	CC + GC/GG	39/25	41/30	1,14 (0,57–2,27)	0,04	0,84
IL10 : -1082A > G	GG + AG/AA	35/29	36/35	1,2 (0,59–2,30)	0,08	0,77
MCP1 : -2518A/G	GG + AG/AA	27/37	25/46	1,3 (0,67–2,70)	0,43	0,51
VCAM1 : -1591T > C	CC + TC/TT	23/41	20/51	1,4 (0,69–2,90)	0,61	0,43
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	40/24	47/24	0,85 (0,42–1,70)	0,07	0,79
PAI-1 : -844G > A	AA + GA/GG	42/22	49/22	0,86 (0,42–1,80)	0,06	0,81
MTHFR : с.665C > T	TT + CT/CC	41/23	32/39	2,17 (1,08–4,30)	4,15	0,04

Таблица 4. Ассоциации полиморфизмов генов с развитием СА-ОПП (0-1 ст. vs 2-3 ст.)

Ген/полиморфизм	Генотип	ОПП 0-1 ст. (n = 82)	ОПП 2-3 ст. (n = 70)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -с.894G>T	TT+GT/GG	74/8	64/6	1,15 (0,38–3,50)	0,001	0,98
NOS2 : с.1823C>T	TT+CT/CC	26/56	28/42	1,40 (0,74–2,80)	0,8	0,37
TNFα : -308G>A	AA+GA/GG	78/4	59/11	0,28 (0,08–0,91)	3,84	0,05
TLR4 : с.*1205G>A	AA+GA/GG	19/63	25/45	1,80 (0,91–3,70)	2,31	0,13
TLR4 : с.296A>G	GG+AG/AA	19/63	15/55	0,90 (0,42–1,95)	0,004	0,95
TLR4 : с.596C>T	TT+CT/CC	19/63	15/55	0,90 (0,42–1,95)	0,004	0,95
CD14 : с.-159C>T	TT+CT/CC	63/19	45/25	0,54 (0,27–1,10)	2,31	0,13
HAVCR1 : с.536T>C	CC/TC+TT	63/19	58/12	1,50 (0,65–3,30)	0,51	0,47
HAVCR1 : с.619A>G	GG+AG/AA	33/49	13/57	0,34 (0,16–0,71)	7,4	0,007
IL6 : -174C>G	GG+CG/CC	64/18	54/16	0,95 (0,44–2,0)	0,004	0,95
IL18 : -607C>A	AA+CA/CC	56/26	58/12	2,20 (1,03–4,90)	3,53	0,06
IL18 : -137G>C	CC+GC/GG	51/31	40/30	0,81 (0,42–1,60)	0,22	0,64
IL10 : -1082A>G	GG+AG/AA	40/42	40/30	1,40 (0,74–2,70)	0,75	0,39
MCP1 : -2518A/G	GG+AG/AA	20/62	36/34	3,30 (1,60–6,50)	10,7	0,001
VCAM1 : -1591T>C	CC+TC/TT	23/59	23/47	1,20 (0,63–2,50)	0,22	0,64
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	43/39	52/18	2,62 (1,30–5,2)	6,79	0,009
PAI-1 : -844G>A	AA+GA/GG	47/35	51/19	2,0 (1,01–3,90)	3,3	0,07
MTHFR : с.665C>T	TT+CT/CC	44/38	37/33	0,97 (0,50–1,80)	0,004	0,95

Таблица 5. Ассоциации полиморфизмов генов с развитием СА-ОПП с потребностью проведения ПЗТ

Ген/полиморфизм	Генотип	ПЗТ (n = 43)	Без ПЗТ (n = 109)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -с.894G>T	TT+GT/GG	37/6	101/8	0,48 (0,16–1,50)	0,92	0,34
NOS2 : с.1823C>T	TT+CT/CC	20/23	34/75	1,9 (0,93–3,90)	2,53	0,11
TNFα : -308G>A	AA+GA/GG	36/7	101/8	0,41 (0,14–1,2)	1,86	0,17
TLR4 : с.*1205G>A	AA+GA/GG	15/28	29/80	1,5 (0,69–3,20)	0,66	0,42
TLR4 : с.296A>G	GG+AG/AA	10/33	24/85	1,07 (0,46–2,5)	0,003	0,96
TLR : с.596C>T	TT+CT/CC	10/33	24/85	1,07 (0,46–2,5)	0,003	0,96
CD14 : с.-159C>T	TT+CT/CC	28/15	80/29	0,67 (0,31–1,40)	0,66	0,42
HAVCR1 : с.536T>C	CC/TC+TT	34/9	87/22	0,96 (0,4–2,3)	0,02	0,90
HAVCR1 : с.619A>G	GG+AG/AA	9/34	37/72	0,51 (0,22–1,2)	1,89	0,17
IL6 : -174C>G	GG+CG/CC	32/11	86/23	0,78 (0,34–1,80)	0,15	0,70
IL18 : -607C>A	AA+CA/CC	38/5	76/33	3,3 (1,2–9,10)	4,77	0,03
IL18 : -137G>C	CC+GC/GG	20/23	71/38	0,46 (0,23–0,95)	3,71	0,05
IL10 : -1082A>G	GG+AG/AA	23/20	57/52	1,0 (0,51–2,10)	0,002	0,96
MCP1 : -2518A/G	GG+AG/AA	28/15	28/81	5,4 (2,5–11,60)	18,94	0,00001
VCAM1 : -1591T>C	CC+TC/TT	14/29	32/77	1,16 (0,54–2,48)	0,04	0,85
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	32/11	63/46	2,1 (0,97–4,60)	2,96	0,09
PAI-1 : -844G>A	AA+GA/GG	33/10	65/44	2,2 (0,99–4,90)	3,23	0,07
MTHFR : с.665C>T	TT+CT/CC	23/20	58/51	1,01 (0,49–2,10)	0,02	0,88

0-1 ст. против 51,4% в группе ОПП 2-3 ст. Аллельные варианты в гене *PAI1* 4G/5G также достоверно ассоциированы с тяжелым ОПП (OR = 2,62; $p = 0,009$). Протективный эффект продемонстрировал полиморфизм *HAVCR1* с.619A>G (OR = 0,34; $p = 0,007$), а также *TNFA* -308G>A (OR = 0,28; $p = 0,005$).

Наличие вариантного аллеля -2518A/G в гене *MCP1* ассоциировано с 5,4-кратным увеличением риска развития СА-ОПП с потребностью ПЗТ. При этом 65,1% случаев сепсиса в группе ПЗТ были носителями вариантного аллеля против 25,7% в группе без ПЗТ. Установлена значимая связь полиморфизма промоторного региона -607C>A в гене *IL18* с потребностью проведения ПЗТ ($p = 0,03$). Генотипы, включающие вариантный аллель (AA или CA), ассоциированы с повышением риска в 3,3 раза (95% ДИ: 1,2–9,1) по отношению к референсному генотипу CC.

Наиболее выраженная ассоциация с развитием СА-ОПП с потребностью в ИВЛ выявлена для полиморфизма гена *IL18* -607C>A: носители аллеля A имели 2,4-кратное повышение риска необходимости проведения ИВЛ (95% ДИ: 1,10–5,20; $p = 0,03$). При этом 82,7% случаев сепсиса в группе ИВЛ были носителями вариантного аллеля против 66,2% в группе без ИВЛ.

Единственным полиморфизмом, достоверно ассоциированным с развитием ДВС-синдрома, оказался *MTHFR* с.665C>T: носители аллеля T имели почти 3-кратное повышение риска (OR = 2,9; $p = 0,003$). Частота носителей вариантного аллеля составила 63,7% в группе с ДВС-синдромом против 37,7% в группе без ДВС-синдрома. Остальные 17 изученных полиморфизмов статистически значимой ассоциации с ДВС-синдромом не продемонстрировали ($p > 0,05$).

В результате анализа генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию воспаления и гемостаза, установлено, что носительство аллеля A промоторного региона гена *TNFA* (OR = 4,1; $p = 0,02$) и аллеля T в гене *MTHFR* (OR = 2,0; $p = 0,049$) достоверно ассоциировано с повышенным риском развития СИК.

Установлены статистически значимые ассоциации между полиморфизмами генов *TLR4* (с.296A>G; с.596C>T) и *IL18* (-137G>C) с повторным развитием сепсиса у обследованных пациентов, при этом носители минорных аллелей данных вариантов демонстрировали 4-кратное повышение риска повторного развития (OR = 4,0; $p = 0,03$ для обоих полиморфизмов).

Наиболее выраженный защитный эффект продемонстрировал полиморфизм в промоторном регионе гена *TNFA* -308G>A: носители вариантного аллеля A имели более чем 5-кратное снижение риска развития хронического критического состояния (OR = 0,18; $p = 0,005$). Полиморфизм *CD14* с.-159C>T также показал значимый протективный эффект (OR = 0,36; $p = 0,02$). Носители вариантного аллеля T имели почти 3-кратное снижение риска развития хронического критического состояния.

Среди аллельных вариантов, ассоциированных с летальным исходом, наиболее выраженный эффект продемонстрировал полиморфизм в гене *HAVCR1* с.536T>C: в случаях с вариантным аллелем C наблюдалось 3,7-кратное повышение риска смерти (OR = 3,7; $p = 0,02$). С риском летального исхода ассоциирован и полиморфизм в гене *MCP1* -2518A>G: носители аллеля G имели 2,4-кратное повышение риска смерти (OR = 2,4; $p = 0,02$).

Полиморфизмы, ассоциированные с тяжелым течением сепсиса, представлены на Рисунке 1.

Таблица 6. Ассоциации полиморфизмов генов с развитием СА-ОПП с потребностью в ИВЛ

Ген/полиморфизм	Генотип	ИВЛ (n = 81)	Без ИВЛ (n = 71)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -с.894G>T	TT+GT/GG	72/9	66/5	0,60 (0,19–1,90)	0,34	0,56
NOS2 : с.1823C>T	TT+CT/CC	33/48	21/50	1,60 (0,83–3,20)	1,60	0,21
TNFA : -308G>A	AA+GA/GG	71/10	66/5	1,15 (0,32–4,20)	0,67	0,41
TLR4 : с.*1205G>A	AA+GA/GG	26/55	18/53	1,40 (0,68–2,80)	0,54	0,46
TLR4 : с.296A>G	GG+AG/AA	17/64	18/53	0,78 (0,37–1,67)	0,19	0,66
TLR4 : с.596C>T	TT+CT/CC	17/64	18/53	0,78 (0,37–1,67)	0,19	0,66
CD14 : с.-159C>T	TT+CT/CC	52/29	56/15	0,48 (0,23–0,99)	3,28	0,07
HAVCR1 : с.536T>C	CC/TC+TT	68/13	53/18	1,78 (0,79–3,90)	1,50	0,22
HAVCR1 : с.619A>G	GG+AG/AA	20/61	26/45	0,57 (0,28–1,14)	2,20	0,16
IL6 : -174C>G	GG+CG/CC	60/21	58/13	0,64 (0,29–1,40)	0,86	0,35
IL18 : -607C>A	AA+CA/CC	67/14	47/24	2,40 (1,10–5,20)	4,70	0,03
IL18 : -137G>C	CC+GC/GG	45/36	46/25	0,68 (0,35–1,30)	0,99	0,32
IL10 : -1082A>G	GG+AG/AA	40/41	40/31	0,76 (0,40–1,40)	0,48	0,49
MCP1 : -2518A>G	GG+AG/AA	36/45	20/51	2,04 (1,04–4,02)	3,64	0,06
VCAM1 : -1591T>C	CC+TC/TT	24/57	22/49	0,94 (0,47–1,87)	0,0001	0,99
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	55/26	40/31	1,40 (0,70–2,70)	1,70	0,19
PAI-1 : -844G>A	AA+GA/GG	55/26	43/28	1,60 (0,80–3,20)	0,59	0,44
MTHFR : с.665C>T	TT+CT/CC	43/38	38/33	0,98 (0,52–1,80)	0,01	0,91

Таблица 7. Ассоциации полиморфизмов генов с развитием ДВС-синдрома

Ген/полиморфизм	Генотип	ДВС (n = 91)	Без ДВС (n = 61)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -c.894G>T	TT + GT/GG	84/7	54/7	1,60 (0,52–4,70)	0,25	0,61
NOS2 : c.1823C>T	TT + CT/CC	34/57	20/41	1,20 (0,62–2,40)	0,16	0,69
TNFα : -308G>A	AA + GA/GG	85/6	52/9	2,45 (0,83–7,30)	1,89	0,17
TLR4 : c.*1205G>A	AA + GA/GG	29/62	15/46	1,40 (0,69–2,90)	0,62	0,43
TLR4 : c.296A>G	GG + AG/AA	20/71	14/47	0,95 (0,44–2,06)	0,003	0,95
TLR4 : c.596C>T	TT + CT/CC	20/71	14/47	0,95 (0,44–2,06)	0,003	0,95
CD14 : c.-159C>T	TT + CT/CC	65/26	43/18	1,0 (0,51–2,10)	0,003	0,95
HAVCR1 : c.536T>C	CC/TC+TT	72/19	49/12	0,90 (0,40–2,10)	0,001	0,98
HAVCR1 : c.619A>G	GG + AG/AA	29/62	17/44	1,20 (0,60–2,50)	0,12	0,73
IL6 : -174C>G	GG + CG/CC	74/17	44/17	1,70 (0,78–3,60)	1,29	0,26
IL18 : -607C>A	AA + CA/CC	66/25	48/13	0,72 (0,33–1,50)	0,45	0,50
IL18 : -137G>C	CC + GC/GG	56/35	35/26	1,19 (0,61–2,30)	0,12	0,73
IL10 : -1082A>G	GG + AG/AA	48/43	32/29	1,0 (0,53–1,90)	0,02	0,89
MCP1 : -2518A/G	GG + AG/AA	33/58	23/38	0,9 (0,48–1,8)	0,0001	0,99
VCAM1 : -1591T>C	CC + TC/TT	27/64	19/42	0,9 (0,46–1,9)	0,0002	0,99
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	58/33	37/24	1,1 (0,58–2,2)	0,05	0,83
PAI-1 : -844G>A	AA + GA/GG	60/31	38/23	1,2 (0,59–2,3)	0,08	0,77
MTHFR : c.665C>T	TT + CT/CC	58/33	23/38	2,9 (1,4–5,7)	8,90	0,003

Таблица 8. Ассоциации полиморфизмов генов с развитием СИК

Ген/полиморфизм	Генотип	СИК (n = 97)	Без СИК (n = 55)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -c.894G>T	TT + GT/GG	90/7	48/7	1,88 (0,60–5,70)	0,70	0,40
NOS2 : c.1823C>T	TT + CT/CC	33/64	21/34	0,83 (0,42–1,66)	0,11	0,73
TNFα : -308G>A	AA + GA/GG	92/5	45/10	4,10 (1,30–12,70)	5,3	0,02
TLR4 : c.*1205G>A	AA + GA/GG	25/72	19/36	0,66 (0,32–1,30)	0,92	0,34
TLR4 : c.296A>G	GG + AG/AA	20/77	14/41	0,76 (0,35–1,66)	0,24	0,63
TLR4 : c.596C>T	TT + CT/CC	20/77	14/41	0,76 (0,35–1,66)	0,24	0,63
CD14 : c.-159C>T	TT + CT/CC	70/27	38/17	1,16 (0,56–2,40)	0,05	0,83
HAVCR1 : c.536T>C	CC/TC+TT	80/17	41/14	1,60 (0,72–3,60)	0,91	0,34
HAVCR1 : c.619A>G	GG + AG/AA	27/70	19/36	0,73 (0,36–1,50)	0,46	0,49
IL6 : -174C>G	GG + CG/CC	76/21	42/13	1,12 (0,51–2,50)	0,006	0,94
IL18 : -607C>A	AA + CA/CC	73/24	41/14	1,03 (0,48–2,20)	0,009	0,92
IL18 : -137G>C	CC + GC/GG	60/37	31/24	1,60 (0,81–3,10)	0,24	0,62
IL10 : -1082A>G	GG + AG/AA	55/42	25/30	1,60 (0,81–3,10)	1,36	0,24
MCP1 : -2518A/G	GG + AG/AA	38/59	18/37	1,30 (0,66–2,60)	0,38	0,54
VCAM1 : -1591T>C	CC + TC/TT	31/66	15/40	1,25 (0,60–2,60)	0,18	0,67
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	64/33	31/24	1,50 (0,76–2,96)	1,01	0,32
PAI-1 : -844G>A	AA + GA/GG	66/31	32/26	1,53 (0,77–3,04)	1,09	0,29
MTHFR : c.665C>T	TT + CT/CC	58/39	23/32	2,0 (1,06–4,0)	3,86	0,049

Таблица 9. Ассоциации полиморфизмов генов с повторным развитием сепсиса

Ген/полиморфизм	Генотип	Повторный случай (n = 20)	Без повторного случая (n = 104)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -с.894G > T	TT + GT/GG	18/2	94/10	0,96 (0,19–4,70)	0,003	0,99
NOS2 : с.1823C > T	TT + CT/CC	8/12	36/68	1,26 (0,47–3,40)	0,04	0,84
TNFα : -308G > A	AA + GA/GG	18/2	94/10	0,96 (0,19–4,70)	0,003	0,99
TLR4 : с.*1205G > A	AA + GA/GG	8/12	25/79	2,10 (0,77–5,70)	1,40	0,23
TLR4 : с.296A > G	GG + AG/AA	6/14	10/94	4,0 (1,27–12,80)	4,5	0,03
TLR4 : с.596C > T	TT + CT/CC	6/14	10/94	4,0 (1,27–12,80)	4,5	0,03
CD14 : с.-159C > T	TT + CT/CC	11/9	80/24	0,37 (0,14–0,99)	3,08	0,08
HAVCR1 : с.536T > C	CC/TC + TT	15/5	84/20	0,71 (0,23–2,20)	0,08	0,78
HAVCR1 : с.619A > G	GG + AG/AA	6/14	33/71	0,92 (0,33–2,6)	0,01	0,91
IL6 : -174C > G	GG + CG/CC	16/4	79/25	1,30 (0,39–4,10)	0,01	0,95
IL18 : -607C > A	AA + CA/CC	13/7	83/21	0,47 (0,17–1,30)	1,34	0,25
IL18 : -137G > C	CC + GC/GG	16/4	52/52	4,0 (1,25–12,80)	4,9	0,03
IL10 : -1082A > G	GG + AG/AA	9/11	59/45	0,6 (0,24–1,60)	0,52	0,47
MCP1 : -2518 A/G	GG + AG/AA	10/10	35/69	1,90 (0,80–5,20)	1,30	0,26
VCAM1 : -1591T > C	CC + TC/TT	8/12	25/79	2,10 (0,80–5,70)	1,45	0,23
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	14/6	63/41	1,50 (0,54–4,30)	0,29	0,57
PAI-1 : -844G > A	AA + GA/GG	14/6	66/38	1,30 (0,48–3,80)	0,09	0,76
MTHFR : с.665C > T	TT + CT/CC	11/9	54/50	1,10 (0,40–2,90)	0,001	0,99

Таблица 10. Ассоциации полиморфизмов генов с хроническим критическим состоянием

Ген/полиморфизм	Генотип	Хр. крит. сост. есть (n = 40)	Хр. крит. сост. нет (n = 99)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -с.894G > T	TT + GT/GG	34/6	93/6	0,37 (0,11–1,20)	1,86	0,17
NOS2 : с.1823C > T	TT + CT/CC	16/24	32/67	1,40 (0,65–2,90)	0,44	0,51
TNFα : -308G > A	AA + GA/GG	31/9	94/5	0,18 (0,06–0,59)	7,70	0,005
TLR4 : с.*1205G > A	AA + GA/GG	12/28	26/73	1,20 (0,53–2,70)	0,06	0,81
TLR4 : с.296A > G	GG + AG/AA	9/31	21/78	1,08 (0,44–2,61)	0,004	0,95
TLR4 : с.596C > T	TT + CT/CC	9/31	21/78	1,08 (0,44–2,61)	0,004	0,95
CD14 : с.-159C > T	TT + CT/CC	23/17	78/21	0,36 (0,17–0,80)	5,47	0,02
HAVCR1 : с.536T > C	CC/TC + TT	29/11	80/19	0,63 (0,26–1,50)	0,72	0,39
HAVCR1 : с.619A > G	GG + AG/AA	10/30	34/65	0,64 (0,28–1,50)	0,76	0,38
IL6 : -174C > G	GG + CG/CC	31/9	77/22	0,98 (0,41–2,40)	0,04	0,85
IL18 : -607C > A	AA + CA/CC	33/7	73/26	1,68 (0,66–4,30)	0,77	0,38
IL18 : -137G > C	CC + GC/GG	24/16	57/42	1,10 (0,52–2,30)	0,005	0,94
IL10 : -1082A > G	GG + AG/AA	23/17	52/47	1,20 (0,58–2,60)	0,12	0,73
MCP1 : -2518A/G	GG + AG/AA	18/22	31/68	1,80 (0,84–3,80)	1,78	0,18
VCAM1 : -1591T > C	CC + TC/TT	12/28	29/70	1,0 (0,46–2,30)	0,007	0,99
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	23/17	62/37	0,81 (0,38–1,70)	0,14	0,71
PAI-1 : -844G > A	AA + GA/GG	23/17	65/34	0,71 (0,33–1,50)	0,50	0,48
MTHFR : с.665C > T	TT + CT/CC	24/16	48/51	1,60 (0,76–3,30)	1,09	0,30

Таблица 11. Ассоциации полиморфизмов генов с 28-дневной летальностью

Ген/полиморфизм	Генотип	Умершие (n = 47)	Выжившие (n = 105)	OR (95% ДИ)	χ^2	p
NOS3 : -c.894G>T	TT + GT/GG	42/5	96/9	0,79 (0,25–2,50)	0,01	0,92
NOS2 : c.1823C>T	TT + CT/CC	22/25	32/73	2,0 (0,99–4,10)	3,10	0,08
TNFα : -308G>A	AA + GA/GG	42/5	95/10	0,88 (0,28–2,70)	0,01	0,94
TLR4 : c.*1205G>A	AA + GA/GG	18/29	26/79	1,90 (0,90–3,90)	2,27	0,13
TLR4 : c.296A>G	GG + AG/AA	9/38	26/79	0,68 (0,29–1,60)	0,30	0,58
TLR4 : c.596C>T	TT + CT/CC	9/38	26/79	0,68 (0,29–1,60)	0,30	0,58
CD14 : c.-159C>T	TT + CT/CC	32/15	76/29	0,81 (0,38–1,70)	0,12	0,73
HAVCR1 : c.536T>C	CC/TC+TT	43/4	78/27	3,7 (1,20–11,3)	4,90	0,02
HAVCR1 : c.619A>G	GG + AG/AA	12/35	34/71	0,71 (0,33–1,60)	0,43	0,51
IL6 : -174C>G	GG + CG/CC	36/11	82/23	0,90 (0,40–2,10)	0,0001	0,99
IL18 : -607C>A	AA + CA/CC	39/8	75/30	1,95 (0,82–4,60)	1,70	0,19
IL18 : -137G>C	CC + GC/GG	27/20	64/41	0,86 (0,43–1,70)	0,05	0,82
IL10 : -1082A>G	GG + AG/AA	28/19	52/53	1,50 (0,74–3,0)	0,94	0,33
MCP1 : -2518A/G	GG + AG/AA	24/23	32/73	2,40 (1,17–4,80)	5,06	0,02
VCAM1 : -1591T>C	CC + TC/TT	15/32	31/74	1,10 (0,53–2,40)	0,01	0,92
PAI-1 : 4G/5G/	4G/5G/5G	34/13	61/44	1,90 (0,90–3,90)	2,24	0,13
PAI-1 : -844G>A	AA + GA/GG	33/14	65/40	1,50 (0,70–3,0)	0,65	0,42
MTHFR : c.665C>T	TT + CT/CC	24/23	57/48	0,88 (0,44–1,80)	0,04	0,85

Дивергентная тепловая карта ассоциации наличия полиморфизмов с различными состояниями

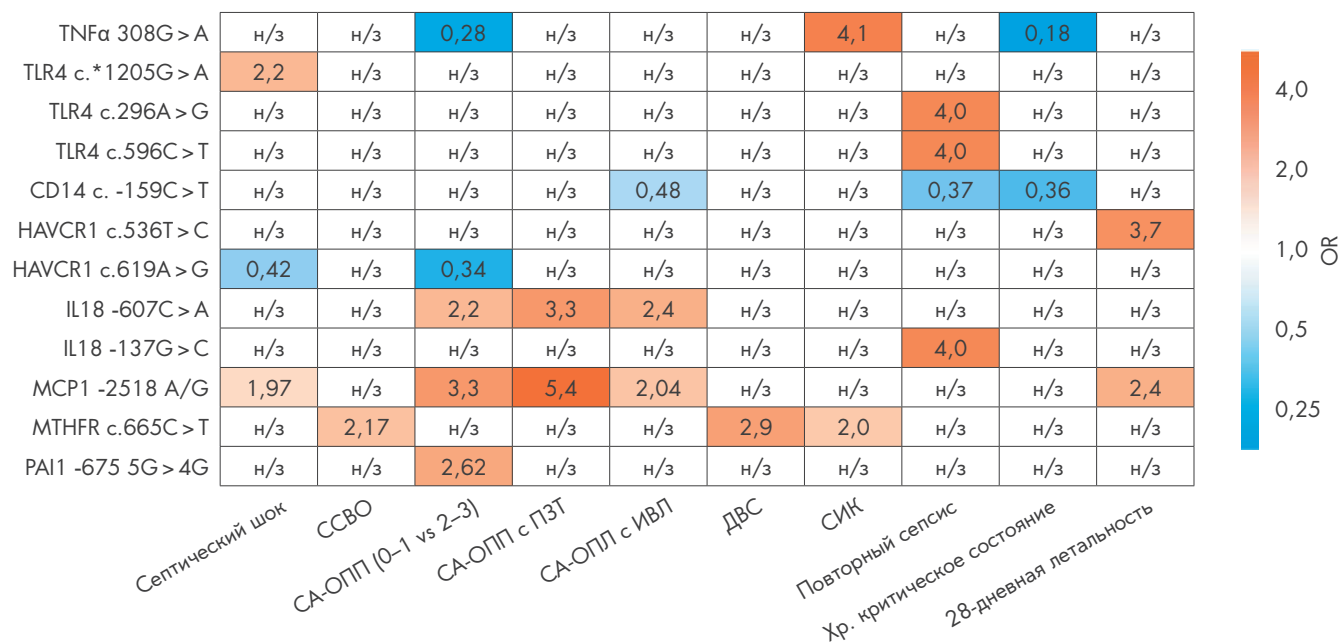


Рисунок 1. Ассоциации полиморфизмов генов и клинических состояний

Обсуждение

Проведенное исследование представляет собой комплексный анализ генетических детерминант различных фенотипов сепсиса, позволяющий выделить специфические молекулярные механизмы, лежащие в основе различных клинических исходов. Ключевой находкой является выявление полигенной природы предрасположенности к тяжелому течению сепсиса, при которой различные генетические варианты модифицируют риск специфических осложнений, а не общей тяжести заболевания.

Полиморфизмы, ассоциированные с развитием септического шока

Выявленная ассоциация полиморфизма в гене *TLR4* с.*1205G>A с септическим шоком (OR = 2,2; p = 0,004) согласуется с современными данными о ключевой роли Toll-подобных рецепторов в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов и инициации воспалительного каскада. Варианты в 3'-нетранслируемой области могут влиять на стабильность мРНК и эффективность трансляции, модулируя интенсивность иммунного ответа на бактериальные липополисахариды [21]. Данные относительно полиморфизмов гена *TLR4* противоречивы: в то время как европейские исследования подтверждают их роль в сепсисе, в китайской популяции выявлена защитная ассоциация с тяжелым сепсисом, что указывает на модифицирующее влияние генетического фона и этнической принадлежности [21].

Особый интерес представляет полиморфизм *HAVCR1* с.619A>G, ассоциированный со снижением риска септического шока (OR = 0,42; p = 0,02). Данный результат согласуется с известными функциями гена *HAVCR1* как модулятора воспалительного ответа и регулятора активации Т-хелперов, при этом защитный эффект может быть связан с оптимизацией баланса между про- и противовоспалительными механизмами, предотвращающего развитие гиперовоспалительной фазы и последующей иммунной депрессии, характерной для тяжелого сепсиса [30].

Выявленная комбинация генетических эффектов – патогенный вариант *TLR4* и защитный вариант *HAVCR1* – подчеркивает сложность полигенной регуляции индивидуальной предрасположенности к тяжелому течению сепсиса и потенциальное использование данных маркеров в комплексных прогностических моделях.

Полиморфизмы, ассоциированные с развитием ССВО/СКПВО

При сравнении групп ССВО и СКПВО большинство изученных полиморфизмов не показали статистически значимых различий. Единственным полиморфизмом, значимо ассоциированным с преобладанием провоспалительного ССВО-фенотипа над противовоспалительным СКПВО, оказался *MTHFR* с.665C>T. Данный вариант хорошо изучен как причина гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции [31]. Полиморфизм

MTHFR с.665C>T достоверно предопределяет преобладание провоспалительного ССВО-фенотипа при сепсисе (OR = 2,17; p = 0,04), что обусловлено функциональным дефектом фермента метилентетрагидрофолатредуктазы и накоплением гомоцистеина – метаболита, усиливающего продукцию реактивных форм кислорода, экспрессию цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) и адгезию лейкоцитов к эндотелию. Данный механизм создает предпосылки для развития «цитокинового шторма», развития и прогрессирования полиорганной недостаточности, тогда как отсутствие значимых ассоциаций у классических воспалительных генов (*TNF-α*, *IL6*, *IL10*) в данной когорте может отражать динамическую природу ССВО/СКПВО-перехода, требующую временного анализа, а не статической точечной оценки.

Полученные результаты расширяют понимание роли этого полиморфизма, указывая на его участие в модуляции баланса системного воспаления, возможно, через влияние на метилирование ДНК и экспрессию провоспалительных генов.

Полиморфизмы, ассоциированные с развитием ОПП

При анализе развития среднетяжелой и тяжелой стадий (2-3 ст.) ОПП выявлено три значимых ассоциации. Полиморфизм *MCP1* -2518A>G вновь продемонстрировал высокую значимость (OR = 3,3; 95% ДИ: 1,6–6,5; p = 0,001), подтверждая ключевую роль *MCP-1* в патогенезе почечного повреждения. Аллельные варианты гена *PAI-1* ассоциированы с повышенным риском тяжелого ОПП: вариант 4G/5G (OR = 2,62; 95% ДИ: 1,3–5,2; p = 0,009), что согласуется с данными о роли микротромбозов в прогрессировании ОПП [28].

Защитную ассоциацию с развитием тяжелой СА-ОПП продемонстрировал полиморфизм с.619A>G гена *HAVCR1*, кодирующего рецептор гепатита А (KIM-1) – молекулу, вовлеченную в регуляцию иммунного ответа и репаративные процессы в эпителии. Носители минорного аллеля G имели снижение риска развития ОПП 2-3 ст. на 66% относительно гомозигот по мажорному аллелю A (OR = 0,34; 95% ДИ: 0,16–0,71; p = 0,007). Данный результат может отражать роль KIM-1 в регуляции воспалительного ответа в интерстиции почки и, возможно, в защите эпителиальных клеток проксимальных канальцев от ишемического и токсического повреждения при сепсисе, хотя конкретные функциональные данные об этом полиморфизме в контексте почечной патологии в литературе отсутствуют и требуют дальнейшего изучения. Для полиморфизма -308G>A гена *TNFA* была выявлена тенденция к защитному эффекту при тяжелом СА-ОПП (OR = 0,28; 95% ДИ: 0,08–0,91; p = 0,05), не достигшая, однако, строгой статистической значимости после поправки на множественные сравнения. Минорный аллель A, ассоциированный с повышенной продукцией ФНО-α, демонстрирует парадоксальную защитную ассоциацию, что может отражать сложные многоуровневые взаимодействия в системе цитокиновой регуляции, включая возможную роль ФНО-α в ранней элиминации инфекционного агента и предотвращении

персистирующего воспаления, ведущего к тяжелому повреждению почек, либо специфические особенности изучаемой когорты.

Полиморфизмы, ассоциированные с потребностью в ПЗТ

Наиболее выраженная ассоциация выявлена для полиморфизма *MCP1* -2518A>G: носители аллеля G имели 5,4-кратное повышение риска потребности в ПЗТ (OR = 5,4; 95% ДИ: 2,5–11,6; $p = 0,00001$), указывая на ключевую роль хемокина MCP-1 в патогенезе САОПП через усиление макрофагальной инфильтрации и воспалительного каскада. Данный результат согласуется с мета-анализом He J. и соавт., показавшим, что аллель G ассоциирован с повышенной продукцией MCP-1, что может способствовать избыточной инфильтрации почечной ткани макрофагами и развитию острого тубулярного некроза [29].

Полиморфизмы гена *IL18* продемонстрировали разнонаправленные эффекты: вариант -607C>A ассоциировался с 3,3-кратным повышением риска ПЗТ (OR = 3,3; 95% ДИ: 1,2–9,1; $p = 0,008$); данный вариант, расположенный в промоторной области гена и усиливающий его транскрипцию, способствует избыточной продукции провоспалительного ИЛ-18, что усиливает системное воспаление и рекрутирование нейтрофилов в почечную ткань, усугубляя ишемически-реперфузионное повреждение и прогрессирование ОПП до стадии, требующей диализа, что подтверждается исследованиями Giedraitis V. и соавт. [40], показавшими, что гаплотипические комбинации этих вариантов определяют индивидуальный уровень продукции цитокина.

Полиморфизмы, ассоциированные с потребностью в ИВЛ

При анализе потребности в ИВЛ выявлена одна значимая ассоциация. Полиморфизм *IL18* -607C>A ассоциирован с 2,4-кратным повышением риска (OR = 2,4; 95% ДИ: 1,1–5,2; $p = 0,009$). Вариантный аллель A, расположенный в промоторной области гена, усиливает транскрипционную активность и приводит к избыточной продукции зрелого ИЛ-18 – ключевого регулятора Th1-ответа и индуктора интерферона гамма. В условиях сепсиса патологически повышенный ИЛ-18 усиливает адгезию нейтрофилов к эндотелию альвеолярных капилляров, их трансмиграцию в интерстиций и альвеолярное пространство, а также стимулирует выброс протеолитических ферментов и реактивных форм кислорода, что приводит к разрушению альвеолярно-капиллярного барьера, развитию альвеолярного отека и прогрессированию, что в последующем приводит к ОРДС и ОПЛ [40].

Полиморфизмы, ассоциированные с развитием ДВС-синдрома

Наиболее значимая ассоциация выявлена для полиморфизма *MTHFR* c.665C>T: носители аллеля T имели почти 3-кратное повышение риска развития

ДВС-синдрома (OR = 2,9; 95% ДИ: 1,4–5,7; $p = 0,003$). Данный результат патогенетически обоснован, поскольку гипергомоцистеинемия, ассоциированная с этим вариантом, создает протромботический фон через повреждение эндотелия, активацию тромбоцитов и подавление естественных антикоагулянтных механизмов [31]. Для остального спектра исследованных полиморфизмов, включая гены воспалительной реакции (*TNFA*, *IL6*, *IL18*, *IL10*, *MCP1*), врожденного иммунитета (*TLR4*, *CD14*), эндотелиальной функции (*NOS3*, *NOS2*), гемостаза (*PAI-1*) и регуляции иммунного ответа (*HAVCR1*), статистически значимых ассоциаций с развитием ДВС-синдрома выявлено не было. Отсутствие связи с полиморфизмами *PAI-1* (4G/5G и -844G>A), традиционно рассматриваемыми как маркеры тромбофилии, может показаться неожиданным, однако в условиях септического ДВС-синдрома доминирующее значение могут приобретать иные механизмы, связанные с массивной активацией воспалительных каскадов и экстренной потребностью в метаболических кофакторах, чем при хронических тромботических состояниях.

Полиморфизмы, ассоциированные с СИК

Исследование выявило статистически значимые ассоциации между полиморфизмами генов *TNFA* (-308G>A) и *MTHFR* (c.665C>T) и развитием СИК у пациентов с сепсисом. Полиморфизм -308G>A гена *TNFA* ассоциирован с 4-кратным повышением риска СИК (OR = 4,10; $p = 0,02$). Это объясняется повышенной продукцией ФНО- α , ключевого медиатора системного воспаления, цитокинового шторма и эндотелиальной дисфункции при сепсисе. Полиморфизм c.665C>T гена *MTHFR* также достоверно связан с повышенным риском СИК (OR = 2,0; $p = 0,049$). Этот результат указывает на важность метаболических нарушений, в частности гипергомоцистеинемии, в прогрессировании сепсиса. Гипергомоцистеинемия способствует эндотелиальной дисфункции и нарушению микроциркуляции. Комбинация патогенных вариантов *TNFA* и *MTHFR* подчеркивает значимость взаимодействия воспалительных и метаболических механизмов в развитии СИК. Одновременное наличие обоих вариантов может ассоциироваться с экстремально высоким риском неблагоприятного исхода.

Статистически значимых ассоциаций других исследованных полиморфизмов с развитием СИК не выявлено. Отсутствие связи с *TLR4*, возможно, связано со спецификой СИК как крайней степени тяжести сепсиса.

Полиморфизмы, ассоциированные с повторным развитием сепсиса

Статистически значимую ассоциацию с повышенным риском повторного развития сепсиса продемонстрировал полиморфизм -137G>C в промоторной области гена *IL18*. Обнаруженная ассоциация (OR = 4,0; 95% ДИ: 1,25–12,80; $p = 0,03$) предполагает, что данный генетический вариант может влиять на связывание транскрипционных факторов и экспрессию ИЛ-18, при-

водя к чрезмерному воспалению и повреждению тканей при повторных эпизодах. Учитывая ключевую роль TLR4 в распознавании грамотрицательных бактерий, его дисфункция может нарушать элиминацию возбудителя и предрасполагать к рецидивам. Совокупность выявленных ассоциаций с полиморфизмами *TLR4* и *IL18* указывает на патогенетическую значимость дисрегуляции врожденного иммунитета и воспалительного каскада в развитии повторных событий, что согласуется с данными литературы [40]. Вместе с тем, настоящее исследование не выявило статистически значимых ассоциаций с повторным развитием сепсиса для полиморфизмов генов *NOS3*, *NOS2*, *TNFα*, *PAI-1* и *MTHFR*, которые традиционно рассматриваются в контексте сердечно-сосудистой патологии и тромбовоспалительных осложнений. Отсутствие этих связей может быть связано со специфической патофизиологией повторных событий, где преобладают механизмы врожденного иммунитета, или с недостаточной мощностью исследования.

Полученные результаты представляют интерес с точки зрения потенциальной клинической трансляции и персонализированной медицины. Выявленные генетические маркеры (*TLR4* с.296A>G; с.596C>T, *IL18* -137G>C) могут рассматриваться в качестве кандидатов для панелей стратификации риска рецидивов, позволяющих идентифицировать пациентов с высокой вероятностью повторных событий, требующих усиленного наблюдения и, возможно, изменения стратегий противовоспалительного лечения. Дальнейшие исследования должны включать функциональную валидацию выявленных вариантов на уровне экспрессии и активности соответствующих генов.

Полиморфизмы, ассоциированные с развитием хронического критического состояния

Проведенное исследование выявило статистически значимые ассоциации между генетическими вариантами, вовлеченными в регуляцию воспалительного ответа, и формированием хронического критического состояния у обследованных пациентов, при этом наиболее выраженный эффект был продемонстрирован для полиморфизма -308G>A гена *TNFα*, кодирующего ключевой провоспалительный цитокин ФНО-α. Для носителей минорного аллеля А было характерно значительное снижение риска развития хронического критического состояния на 82% по сравнению с гомозиготами по мажорному аллелю G (OR = 0,18; 95% ДИ: 0,06–0,59; $p = 0,005$), что, на первый взгляд, противоречит традиционной концепции о патогенной роли избыточного воспалительного ответа в хронизации патологических процессов, однако может отражать сложные многоуровневые взаимодействия в иммунной системе, включая компенсаторные механизмы. Данный вариант, по-видимому, ограничивает гиперинтенсивный провоспалительный ответ, препятствуя переходу в хроническую фазу заболевания [22].

Полиморфизм *CD14* с.-159C>T также показал значимый протективный эффект (OR = 0,36; 95% ДИ: 0,17–

0,8; $p = 0,02$). В пятилетнем проспективном исследовании с участием 245 пациентов с тяжелым сепсисом Petrovic D. и соавт. продемонстрировали, что носители генотипа *CD14* -159CC имели лучшую 28-дневную выживаемость (78% против 61% у носителей TT; $p = 0,028$) и более низкую частоту развития хронического критического состояния (12% против 27%; $p = 0,015$). Авторы предполагают, что сниженная экспрессия *CD14* у носителей аллеля С предотвращает истощение иммунной системы и переход в фазу иммунопаралича.

Полиморфизмы, ассоциированные с 28-дневной летальностью

Наиболее сильный эффект выявлен для полиморфизма *HAVCR1* с.536T>C: гомозиготы по аллелю С имели 3,7-кратное повышение риска развития летального исхода (OR = 3,7; 95% ДИ: 1,2–11,3; $p = 0,02$). Обращает на себя внимание тот факт, что все умершие пациенты ($n = 47$) были носителями генотипа CC, тогда как среди выживших в 5 случаях был установлен генотип с аллелем дикого типа. Данный вариант, вероятно, критически нарушает его репаративные функции.

Полиморфизм *MCP1* -2518A>G также ассоциирован с повышенным риском летального исхода (OR = 2,4; 95% ДИ: 1,17–4,8; $p = 0,02$), что согласуется с его ключевой ролью в системном воспалении, рекрутировании моноцитов/макрофагов в очаг инфекции и развитии полиорганной дисфункции; совместное носительство рискованных генотипов *HAVCR1* и *MCP1* может определять экстремально неблагоприятный прогноз, требующий максимальной интенсификации терапии и, возможно, раннего применения экстракорпоральных методов детоксикации [29, 30].

Заключение

В представленном исследовании установлена роль генетических детерминант в развитии критических осложнений сепсиса, что обосновывает целесообразность их определения для стратификации пациентов и оптимизации интенсивной терапии.

Выявление полиморфизма *TLR4* с.*1205G>A позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском развития септического шока, что предполагает необходимость реализации превентивных и ранних терапевтических стратегий. В то же время выявление протективного варианта *HAVCR1* с.619A>G, ассоциированного со снижением риска септического шока, позволяет рассматривать пациента как имеющего более благоприятный иммунологический прогноз.

Выявление носительства аллеля G полиморфизма *MCP1* -2518A>G должно служить основанием для необходимости респираторной поддержки, особо тщательного мониторинга почечной функции, а также тяжести состояния пациента. Обнаружение полиморфизма *HAVCR1* с.536T>C позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском летального исхода, требующих максимальной интенсификации терапии и, возможно,

раннего применения экстракорпоральных методов детоксикации.

Наличие аллеля Т полиморфизма *MTHFR* с.665С>Т и полиморфизма *TNFA* -308А>G обосновывает необходимость активной профилактики тромботических осложнений и расширенного контроля коагуляционного статуса. Полиморфизмы *TLR4* с.296А>G; с.596С>Т, *IL18* -137G>С, определяющие дисфункцию врожденного иммунитета, связаны с предрасположенностью к рецидивирующему течению инфекционного процесса, что диктует необходимость пролонгированного наблюдения и тщательного контроля очагов инфекции. При выявлении полиморфизма гена *IL18* -607С>А следует стратифицировать пациентов в группу риска по необходимости ИВЛ

и ПЗТ. Полиморфизм *PAI-1* 4G/5G подтверждает патогенетическую значимость микротромбообразования в развитии ОПП. В то же время выявление протективных вариантов *TNFA* -308А>G и *CD14* -159С>Т может служить дополнительным аргументом в пользу сдержанной тактики при отсутствии других факторов неблагоприятного прогноза. Внедрение генетического тестирования в повседневную практику отделений реанимации и интенсивной терапии позволит сместить фокус от унифицированного подхода к персонифицированному, основанному на индивидуальных особенностях пациента, что в конечном итоге приведет к улучшению результатов лечения самой сложной категории пациентов, и оптимизировать использование ресурсов интенсивной терапии.

Литература

1. GBD 2021 Global Sepsis Collaborators. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Glob Health*. 2025;13(12):e2013-e2026. DOI: 10.1016/S2214-109X(25)00356-0
2. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: WHO; 2020. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240010789. Accessed February 9, 2026.
3. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
4. Tiru B., DiNino E.K., Orenstein A., Mailloux P.T., Pesaturo A., Gupta A., et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(9):925-937. DOI: 10.1007/s40273-015-0282-y
5. Prescott H.C., Dickson R.P., Angus D.C. Charge reductions associated with shorter time to recovery in septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(10):1666-1674. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002579
6. O'Brien K.A., Hsu A.J., Stoesser N., Muller M.P., Tomlinson G., MacFadden D., et al. The economics of antibiotic resistance: a systematic review and meta-analysis based on global research. *Pharmacoeconomics*. 2025;43(1):1-15. DOI: 10.1007/s40258-025-01001-7
7. Nelson R.E., Hatfield K.M., Wolford H., Samore M.H., Scott R.D. II, Reddy S.C., et al. National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;72(Suppl. 1):S17-S26. DOI: 10.1093/cid/ciaa1581
8. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-874. DOI: 10.1038/nri3552
9. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
10. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337
11. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E., Thachil J., van der Poll T., Levi M., et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-1994. DOI: 10.1111/jth.14578
12. Hendrickson C.M., Matthay M.A. Endothelial biomarkers in human sepsis: pathogenesis and prognosis for ARDS. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):17-30. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.08.003
13. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
14. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A., Arabi Y.M., Beitler J.R., Mercat A., et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0
15. Leligdowicz A., Matthay M.A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(1):22-31. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000577
16. Scicluna B.P., van Vught L.A., Zwinderman A.H., Wiewel M.A., Davenport E.E., Burnham K.L., et al.

- Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):816-826. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1
17. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J., Humberg P., Hutton P., Mills T.C., et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):259-271. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1
 18. van der Poll T., Shankar-Hari M., Wiersinga W.J. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021;54(11):2450-2464. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.004
 19. Rello J., Valenzuela-Sánchez F., Ruiz-Rodríguez M., Moyano S. Sepsis: a review of advances in management. *Adv Ther.* 2017;34(11):2393-2411. DOI: 10.1007/s12325-017-0611-7
 20. Slijivancanin Jakovljevic T., Martić J., Jacimovic J., Nikolic N., Milasin J., Mitrović T.L. Association between innate immunity gene polymorphisms and neonatal sepsis development: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2022;18(10):654-670. DOI: 10.1007/s12519-022-00569-7
 21. Colín-Castro C.A., Franco-Cendejas R., Rocha-González H.I., Cruz-Lagunas A., Rodríguez-Arellano M.E., Mejía-Aranguré J.M., et al. Association of TLR4 gene polymorphisms with sepsis after a burn injury: findings of the functional role of rs2737190 SNP. *Hum Genomics.* 2021;15:13. DOI: 10.1038/s41435-021-00121-z
 22. Fan W.C., Liu C.W., Ou S.M., Huang C.C., Li T.H., Lee K.C., et al. TLR4/CD14 variants-related serologic and immunologic dys-regulations predict severe sepsis in febrile de-compensated cirrhotic patients. *PloS One.* 2016;11(11):e0166458. DOI:10.1371/journal.pone.0166458
 23. Hu P., Chen Y., Pang J., Chen X. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis. *Innate Immun.* 2019;25(8):465-472. DOI: 10.1177/1753425919872818
 24. Wu M., Mi B., Liu L., Ma H., Jiang C., Jiang S., Li Y., Zhao Y. Genetic polymorphisms, biomarkers and signaling pathways associated with septic shock: from diagnosis to therapeutic targets. *Burns Trauma.* 2024;12:tkae006. DOI: 10.1093/burnst/tkae006
 25. Zhang M., Zhao Y., Liu Q. Tumor necrosis factor- α -308G/A and -38G/A polymorphisms are associated with increased risks of sepsis: evidence from an updated meta-analysis. *APMIS.* 2017;125(5):459-467. DOI: 10.1111/apm.12661
 26. Rasic M., Maksimovic N., Grk M., Dusanovic-Pjevic M., Rasic P., Svircev M., et al. Association of NOS gene polymorphisms with sepsis-related complications in secondary peritonitis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(21):10306. DOI: 10.3390/ijms262110306
 27. He J., Duan M., Zhuang H. ICAM1 and VCAM1 are associated with outcome in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Inflamm Res.* 2024;17:6383-6396. DOI: 10.2147/JIR.S468118
 28. Jarahzadeh M.H., Jafari M., Seifi-Shalamzari N., Ferdosian F., Bahrami R., Raee-Ezzabadi A., et al. Association of PAI-1 4G/5G and ACE I/D polymorphisms with susceptibility to pediatric sepsis: evidence from a meta-analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022;41(2):242-258. DOI: 10.1080/15513815.2020.1775736
 29. He J., Chen Y., Lin Y., Zhang W., Cai Y., Chen F., et al. Association study of MCP-1 promoter polymorphisms with the susceptibility and progression of sepsis. *PloS One.* 2017;12(5):e0176781. DOI: 10.1371/journal.pone.0176781
 30. Chaiyagot N., Silsivranit A., Cha'on U., Jusakul A., Techasen A., Nahok K., et al. Exploring kidney injury molecule-1 and HAVCR1 polymorphisms as predictive biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Dis (Basel).* 2025;11(1):342-355. DOI: 10.1159/000545831
 31. Khalighi K., Cheng G., Mirabbasi S., Khalighi B., Wu Y., Fan W. Opposite impact of Methylene tetrahydrofolate reductase C677T and Methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphisms on systemic inflammation. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;32:29-34. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.04.005
 32. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
 33. Pang L., Tang D., Zhou W.L., Bai X., Zhao H.J., Wang L.Q., et al. Interleukin-6/interleukin-10 ratio and immune dysregulation after radiofrequency ablation. *World J Hepatol.* 2026;18(1):113429. DOI: 10.4254/wjh.v18.i1.113429
 34. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179-184. DOI: 10.1159/000339789
 35. Qiao X., Yin J., Zheng Z., Li L., Feng X. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and therapeutic implications. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):241. DOI: 10.1186/s12964-024-01620-y
 36. Nam J.J., Wong A.I., Cantong D., Cook J.A., Andrews Z., Levy J.H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation: what we need to know and how to manage for prolonged casualty care. *J Spec Oper Med.* 2023;23(2):118-121. DOI: 10.55460/6OZC-JIOV
 37. Stortz J.A., Murphy T.J., Raymond S.L., Mira J.C., Ungaro R., Dirain M.L., et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis. *Shock.* 2018;49(3):249-258. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981
 38. Anderson C.A., Pettersson F.H., Clarke G.M., Cardon L.R., Morris A.P., Zondervan K.T. Data quality control in genetic case-control association studies. *Nat Protoc.* 2010;5(9):1564-1573. DOI: 10.1038/nprot.2010.116
 39. Duggal P., Gillanders E.M., Holmes T.N., Bailey-Wilson J.E. Establishing an adjusted p-value threshold to control the family-wide type 1 error in genome wide association studies. *BMC Genomics.* 2008;9:516. DOI: 10.1186/1471-2164-9-516
 40. Giedraitis V., He B., Huang W.X., Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. *J Neuroimmunol.* 2001;112(1-2):146-152. DOI: 10.1016/S0165-5728(00)00407-0