

УДК 618.3-002.6:616-092:616-008.64:612.017

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ АКУШЕРСКОМ СЕПСИСЕ

Арипова Т.У.¹, Жураев Н.Б.², Каримова Ф.Д.^{2,3}, Хикматова Н.И.²

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Бухарский государственный медицинский институт,

³Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

XULOSA

Akusherlik sepsisi onalar kasallanishi va o'limining yetakchi sabablaridan biri bo'lib qolmoqda, ko'p a'zolar yetishmovchiligining rivojlanishi esa kasallik prognozini sezilarli darajada yomonlashtiradi. So'nggi yillarda sepsisning og'ir kechishi xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni o'z vaqtida aniqlash imkonini beruvchi erta immunologik biomarkerlarni izlashga alohida e'tibor qaratilmoqda. Eng istiqbolli markerlar orasida tizimli yallig'lanish reaksiyasining ifodalanganligini aks ettiruvchi yallig'lanish oldi sitokinlari ko'rib chiqiladi.

Tadqiqotning maqsadi. Akusherlik sepsisi bo'lgan bemorlarda ko'p a'zolar yetishmovchiligi rivojlanishida yallig'lanish oldi sitokinlarining (IL-6, TNF- α va IL-1 β) prognostik ahamiyatini baholash.

Materiallar va usullar. Akusherlik sepsisi bo'lgan 96 nafar bemor ishtirokida prospektiv bir markazli kuzatuv tadqiqoti o'tkazildi. Ko'p a'zolar yetishmovchiligi mavjudligiga qarab, bemorlar ikki guruhga bo'lingan: MON bilan ($n = 44$) va MONsiz ($n = 52$). Kasalxonaga yotqizilgandan keyingi dastlabki 24 soat davomida immunoferment tahlil usuli yordamida IL-6, TNF- α va IL-1 β konsentratsiyalari aniqlandi. Ahvolning og'irligi SOFA shkalasi bo'yicha baholandi. Ma'lumotlarni statistik qayta ishlash korrelyatsion tahlil, ROC-tahlil va ko'p omilli logistik regressiyani o'z ichiga oldi.

Natijalar. Ko'p a'zolar yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda IL-6, TNF- α va IL-1 β konsentratsiyasi a'zolar disfunktsiyasi bo'lmagan bemorlarga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'lgan ($p < 0,001$). SOFA shkalasi ko'rsatkichlari bilan eng kuchli korrelyatsiya IL-6 uchun aniqlandi ($r = 0,78$; $p < 0,001$). ROC-tahlil natijalariga ko'ra, IL-6 eng yuqori prognostik samaradorlikni ko'rsatdi (AUC = 0,92), TNF- α (AUC = 0,86) va IL-1 β (AUC = 0,81) dan ustun keldi. Ko'p omilli logistik tahlil shuni ko'rsatdiki, IL-6, TNF- α , laktat va prokalsitonin darajasi ko'p a'zolar yetishmovchiligi rivojlanishining mustaqil prediktorlari hisoblanadi.

Xulosa. Yallig'lanishga qarshi sitokinlar, birinchi navbatda IL-6, akusherlik sepsisida ko'p a'zolar yetish-

SUMMARY

Obstetric sepsis remains one of the leading causes of maternal morbidity and mortality, and the development of multiple organ failure (MOF) significantly worsens the prognosis. In recent years, particular attention has been paid to the search for early immunological biomarkers that enable the timely identification of patients at high risk for severe sepsis. Proinflammatory cytokines, reflecting the severity of the systemic inflammatory response, are considered among the most promising markers.

Objective. To evaluate the prognostic value of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) in the development of multiple organ failure in patients with obstetric sepsis.

Materials and methods. A prospective, single-center observational study was conducted involving 96 patients with obstetric sepsis. Depending on the presence of multiple organ failure, patients were divided into two groups: with MOS ($n = 44$) and without MOS ($n = 52$). In the first 24 hours after hospitalization, IL-6, TNF- α , and IL-1 β concentrations were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Severity of the condition was assessed using the SOFA scale. Statistical data processing included correlation analysis, ROC analysis, and multivariate logistic regression.

Results. In patients with multiple organ failure, concentrations of IL-6, TNF- α , and IL-1 β were statistically significantly higher compared to patients without organ dysfunction ($p < 0.001$). The strongest correlation with SOFA scores was found for IL-6 ($r = 0.78$; $p < 0.001$). According to the results of ROC analysis, IL-6 demonstrated the highest prognostic efficacy (AUC = 0.92), outperforming TNF- α (AUC = 0.86) and IL-1 β (AUC = 0.81). Multivariate logistic analysis showed that IL-6, TNF- α , lactate, and procalcitonin levels are independent predictors of the development of multiple organ failure.

Conclusion. Proinflammatory cytokines, primarily IL-6, have high prognostic value for the development of multiple organ failure in obstetric sepsis. Determining IL-6 and TNF- α concentrations in combination with

movchiligi rivojlanishiga nisbatan yuqori prognostik ahamiyatga ega. SOFA shkalasi bo'yicha klinik baholash bilan birgalikda IL-6 va TNF- α konsentratsiyasini aniqlash xavfni erta tabaqalashtirish samaradorligini oshirishi va akusherlik sepsisi bo'lgan bemorlarda intensiv terapiyani o'z vaqtida optimallashtirishga yordam berishi mumkin.

Kalit so'zlar: akusherlik sepsisi, ko'p a'zolar yetishmovchiligi, yallig'lanish oldi sitokinlari, interleukin-6, TNF- α , IL-1 β , biomarkerlar, SOFA, prognozlash.

Акушерский сепсис остается одной из наиболее серьезных причин материнской заболеваемости и смертности во всем мире, несмотря на совершенствование методов диагностики, антибактериальной терапии и интенсивной терапии. По данным Всемирной организации здравоохранения [3], септические осложнения занимают одно из ведущих мест среди причин материнской смертности [3,5], особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Клиническое течение акушерского сепсиса характеризуется высокой вариабельностью: у части пациентов наблюдается быстрое прогрессирование системной воспалительной реакции с развитием септического шока и множественной органной недостаточности (МОН), существенно ухудшающих прогноз заболевания.

Ключевым звеном патогенеза сепсиса является дисрегулированный иммунный ответ организма на инфекционный процесс. В ответ на проникновение патогенных микроорганизмов активируются клетки врожденного иммунитета, что сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов [8,9], включая интерлейкин-1 β (IL-1 β [8]), интерлейкин-6 (IL-6 [25]) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α [26]). Эти медиаторы играют важную роль в координации воспалительной реакции, однако их чрезмерная продукция способствует развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, повышению сосудистой проницаемости, коагулопатии и прогрессирующему повреждению органов и тканей.

Особенности иммунологических изменений при беременности делают проблему акушерского сепсиса особенно актуальной. Во время беременности происходит физиологическая перестройка иммунной системы, направленная на поддержание иммунологической толерантности к плоду. Возникновение инфекционного процесса на фоне таких изменений может сопровождаться выраженным нарушением баланса между про- и противовоспалительными механизмами, что повышает риск развития тяжелых осложнений, включая множественную органную недостаточность. В связи с этим раннее выявление пациенток с высоким риском неблагоприятного течения заболевания является одной из важнейших задач современной акушерской реаниматологии.

clinical assessment using the SOFA score may improve the effectiveness of early risk stratification and facilitate timely optimization of intensive care in patients with obstetric sepsis.

Keywords: obstetric sepsis, multiple organ failure, proinflammatory cytokines, interleukin-6, TNF- α , IL-1 β , biomarkers, SOFA, prognosis.

В последние годы значительное внимание уделяется поиску биомаркеров, способных не только отражать выраженность воспалительного процесса, но и прогнозировать развитие органной дисфункции. Наиболее перспективными среди них считаются провоспалительные цитокины, концентрация которых изменяется уже на ранних этапах септического процесса. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что повышение уровней IL-6 [25], TNF- α [26] и IL-1 β [8] ассоциировано с более тяжелым течением сепсиса, развитием септического шока и увеличением риска летального исхода. Вместе с тем данные, касающиеся их прогностической значимости именно при акушерском сепсисе, остаются ограниченными и в ряде случаев противоречивыми, что обусловлено небольшими выборками, различиями в дизайне исследований и неоднородностью исследуемых популяций.

Установление взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов [8,9] и развитием множественной органной недостаточности может способствовать совершенствованию алгоритмов ранней стратификации риска, оптимизации интенсивной терапии и своевременному проведению лечебных мероприятий у пациенток с акушерским сепсисом. Выявление наиболее информативных иммунологических маркеров представляет не только научный, но и практический интерес, поскольку позволяет повысить точность прогнозирования тяжелых осложнений и улучшить клинические исходы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прогностическое значение провоспалительных цитокинов [8,9] (IL-6 [25], IL-1 β [8] и TNF- α [26]) в развитии множественной органной недостаточности у пациенток с акушерским сепсисом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое наблюдательное исследование, направленное на оценку прогностического значения провоспалительных цитокинов [8,9] в развитии множественной органной недостаточности (МОН) у пациенток с акушерским сепсисом. Исследование выполнено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильного акушерского стационара в период с января 2023 года по декабрь 2025 года.

Характеристика обследованных пациенток

В исследование включены 96 пациенток с установленным диагнозом акушерского сепсиса в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст — $31,8 \pm 5,7$ года). Диагноз сепсиса устанавливался в соответствии с критериями Sepsis-3 [1,13], основанными на наличии подтвержденной или предполагаемой инфекции и увеличении показателя по шкале SOFA на ≥ 2 балла.

В зависимости от клинического течения заболевания пациентки были разделены на две группы:

- I группа (n = 44) — пациентки с развитием множественной органной недостаточности;
- II группа (n = 52) — пациентки с акушерским сепсисом без признаков множественной органной недостаточности.

Развитие множественной органной недостаточности определяли при наличии дисфункции двух и более органов или систем согласно критериям шкалы SOFA [12].

Критерии включения

В исследование включались пациентки при наличии следующих условий:

- возраст от 18 до 45 лет;
- подтвержденный диагноз акушерского сепсиса;
- беременность, роды или послеродовой период;
- поступление в отделение интенсивной терапии в течение первых 24 часов после установления диагноза;
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

Из исследования исключались пациентки:

- с аутоиммунными заболеваниями;
- с первичными или вторичными иммунодефицитными состояниями;
- со злокачественными новообразованиями;
- с хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения;
- получавшие иммуносупрессивную терапию;
- при отказе от участия в исследовании.

Лабораторные исследования

У всех пациенток в первые 24 часа после поступления производился забор венозной крови для определения концентрации провоспалительных цитокинов [8,9].

Определяли уровни:

- интерлейкина-6 (IL-6 [25]);
- интерлейкина-1 β (IL-1 β [8]);
- фактора некроза опухоли- α (TNF- α [26]).

Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием сертифицированных коммерческих диагностических наборов в соответствии с инструкциями производителя. Результаты выражали в пг/мл.

Дополнительно оценивали стандартные лабораторные показатели:

- уровень прокальцитонина;
- С-реактивный белок;

- концентрацию лактата крови;
- количество лейкоцитов;
- уровень тромбоцитов;
- концентрацию креатинина;
- общий билирубин;
- показатели коагулограммы.

Клиническая оценка

Тяжесть состояния пациенток оценивали при поступлении с использованием шкалы SOFA [12] (Sequential Organ Failure Assessment). Дополнительно регистрировали:

- источник инфекции;
- срок беременности или послеродового периода;
- необходимость искусственной вентиляции легких;
- применение вазопрессорной поддержки;
- продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии;
- исход заболевания.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics версии 27.0 (IBM Corp., США) и MedCalc версии 22.0.

Проверку распределения количественных данных выполняли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Данные с нормальным распределением представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном распределении — в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$).

Для сравнения количественных показателей использовали критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни, в зависимости от характера распределения данных. Качественные показатели сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

Взаимосвязь между уровнем цитокинов и тяжестью органной дисфункции оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Независимые предикторы развития множественной органной недостаточности определяли методом бинарной логистической регрессии [11] с расчетом отношения шансов (OR) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Диагностическую эффективность исследуемых биомаркеров оценивали с использованием ROC-анализ [11] а с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и оптимальных пороговых значений.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациенток

В исследование были включены 96 пациенток с акушерским сепсисом, из которых у 44 (45,8%) развилась множественная органная недостаточность (МОН), а у 52 (54,2%) признаков МОН выявлено не было.

Статистически значимых различий между группами по возрасту, индексу массы тела и сроку беременности не отмечено ($p > 0,05$). В то же время у

пациенток с развитием МОН чаще регистрировались послеродовой эндометрит и генерализованные инфекционные осложнения.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациенток

Показатель	МОН (n=44)	Без МОН (n=52)	p
Возраст, лет	32,4 ± 5,3	31,2 ± 5,8	0,281
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 3,6	27,9 ± 3,4	0,194
Срок беременности, недель	35,1 ± 3,9	35,8 ± 3,6	0,417
Послеродовой период, n (%)	30 (68,2)	27 (51,9)	0,048
Эндометрит, n (%)	21 (47,7)	15 (28,8)	0,041
Послеоперационная инфекция, n (%)	14 (31,8)	11 (21,2)	0,216
Хориоамнионит, n (%)	9 (20,5)	10 (19,2)	0,874

Таким образом, группы были сопоставимы по основным демографическим показателям, тогда как структура инфекционного процесса несколько различалась.

Концентрация провоспалительных цитокинов [8,9]

При сравнительном анализе установлено, что

концентрации всех исследуемых провоспалительных цитокинов [8,9] были статистически значимо выше у пациенток с развитием множественной органной недостаточности.

Наиболее выраженные различия наблюдались для IL-6 [25].

Таблица 2

Концентрация провоспалительных цитокинов [8,9]

Показатель	МОН (n=44)	Без МОН (n=52)	p
IL-6, пг/мл	186,4 (148,5–247,1)	68,7 (44,2–98,4)	<0,001
TNF-α, пг/мл	48,6 (39,4–61,8)	22,3 (17,4–30,5)	<0,001
IL-1β, пг/мл	31,8 (24,2–41,7)	14,7 (10,6–18,5)	<0,001

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации системного воспалительного ответа у пациенток с развитием полиорганной недостаточности.

Связь уровней цитокинов с тяжестью органной дисфункции

Для оценки взаимосвязи между концентрацией провоспалительных цитокинов [8,9] и тяжестью органной недостаточности был проведен корреляционный анализ с использованием шкалы SOFA [12].

Наиболее сильная положительная корреляционная связь выявлена между уровнем IL-6 [25] и суммарным баллом SOFA.

Таблица 3

Корреляция концентрации цитокинов с баллами SOFA

Показатель	Коэффициент Спирмена (r)	p
IL-6	0,78	<0,001
TNF-α	0,69	<0,001
IL-1β	0,61	<0,001

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня провоспалительных цитокинов [8,9] сопровождается увеличением степени органной дисфункции.

ROC-анализ [11] диагностической эффективности цитокинов

Для оценки прогностической способности исследуемых биомаркеров выполнен ROC-анализ [11].

Наибольшую площадь под ROC-кривой продемонстрировал IL-6 [25].

Таблица 4

ROC-анализ [11] исследуемых цитокинов

Биомаркер	AUC	95% ДИ	Чувствительность
Специфичность	IL-6	0,92	0,87–0,97
88,6%	84,6%	TNF-α	0,86
0,79–0,92	81,8%	76,9%	IL-1β
0,81	0,73–0,89	75,0%	73,1%

Логистическая регрессия

Для определения независимых факторов риска развития множественной органной недостаточности проведен многофакторный логистический регрессионный анализ.

В модель были включены возраст, ИМТ, уровень лактата, концентрация прокальцитонина, IL-6 [25], TNF- α [26] и IL-1 β [8].

Таблица 5

Независимые факторы риска развития множественной органной недостаточности

Показатель	OR	95% ДИ	p
IL-6 (на каждые 10 пг/мл)	1,29	1,15–1,44	<0,001
TNF- α	1,11	1,03–1,20	0,006
Лактат	1,84	1,29–2,64	<0,001
Прокальцитонин	1,18	1,04–1,34	0,011
Возраст	1,02	0,97–1,08	0,352

Согласно результатам многофакторного анализа, уровень IL-6 [25], концентрация лактата, уровень TNF- α [26] и прокальцитонин являлись независимыми предикторами развития множественной органной недостаточности у пациенток с акушерским сепсисом. Наиболее сильной прогностической значимостью обладал IL-6 [25], что позволяет рассматривать данный цитокин как перспективный биомаркер для ранней стратификации риска тяжелого течения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов [8,9] тесно связано с развитием множественной органной недостаточности (МОН) при акушерском сепсисе. Наиболее высокой прогностической ценностью обладал интерлейкин-6 (IL-6 [25]), что согласуется с современными представлениями о его ключевой роли в патогенезе сепсиса и системной воспалительной реакции. IL-6 [25] синтезируется активированными макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на воздействие бактериальных токсинов и других провоспалительных стимулов. Высокие концентрации данного цитокина отражают интенсивность иммунного ответа и степень повреждения тканей, что объясняет его тесную связь с развитием органной дисфункции.

Выраженное повышение уровня IL-6 у пациенток с МОН может быть обусловлено его участием в активации каскада воспалительных реакций, нарушении функции эндотелия, повышении сосудистой проницаемости и развитии микроциркуляторных расстройств. Эти изменения приводят к гипоперфузии тканей, нарушению доставки кислорода и формированию полиорганной недостаточности. Кроме того, IL-6 [25] стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, включая С-реактивный белок, и усиливает коагуляционные нарушения, которые являются характерными проявлениями тяжелого сепсиса.

В настоящем исследовании также установлена независимая связь между уровнем фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и риском развития МОН. TNF- α является одним из наиболее ранних медиаторов вос-

палительного ответа, запускающим каскад иммунологических реакций при сепсисе. Повышение его концентрации сопровождается активацией эндотелиальных клеток, экспрессией молекул адгезии, усилением миграции нейтрофилов и макрофагов, а также индукцией апоптоза клеток. Избыточная продукция TNF- α способствует развитию сосудистой гипотензии, нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что рассматривается как один из основных механизмов формирования полиорганной недостаточности.

Полученные данные соответствуют результатам исследований последних лет, посвященных роли цитокинов в прогнозировании тяжести сепсиса. Ряд авторов показал, что повышение концентрации IL-6 ассоциируется с более высоким риском септического шока, длительного пребывания в отделении интенсивной терапии и летального исхода. Аналогичные закономерности описаны и для TNF- α , уровень которого коррелирует с выраженностью системной воспалительной реакции и степенью органной дисфункции. Вместе с тем большинство опубликованных исследований выполнено в общей популяции пациентов с сепсисом, тогда как данные, касающиеся именно акушерского сепсиса, остаются ограниченными. Это обуславливает актуальность дальнейшего изучения иммунологических механизмов развития осложнений у беременных и родильниц.

Практическое значение полученных результатов заключается в возможности использования провоспалительных цитокинов для ранней стратификации риска пациенток с акушерским сепсисом. Определение концентрации IL-6 и TNF- α уже в первые часы после поступления может способствовать своевременному выявлению женщин с высокой вероятностью развития множественной органной недостаточности, что позволит оптимизировать интенсивную терапию, определить необходимость более тщательного мониторинга и своевременно принять решения о применении современных методов органной поддержки. Использование иммунологических биомаркеров в сочетании с клиническими шкалами оценки тяжести состояния, такими как SOFA, потенциально способно повысить точность прогнозирования по сравне-

нию с применением только клинических критериев.

Несмотря на полученные результаты, исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно выполнено в условиях одного медицинского центра, что может ограничивать возможность экстраполяции результатов на более широкую популяцию пациентов. Во-вторых, размер выборки был относительно небольшим, что снижает статистическую мощность анализа отдельных подгрупп. В-третьих, концентрация цитокинов определялась однократно при поступлении, тогда как динамическое наблюдение за их изменениями могло бы предоставить дополнительную информацию о течении заболевания и эффективности проводимой терапии. Кроме того, в исследовании не оценивались противовоспалительные цитокины и некоторые новые биомаркеры сепсиса, которые могут повысить точность прогностических моделей.

ВЫВОДЫ:

1. Провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии множественной органной недостаточности при акушерском сепсисе. Повышение концентраций IL-6, TNF- α и IL-1 β ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и выраженной органной дисфункцией.

2. Интерлейкин-6 (IL-6) является наиболее информативным прогностическим биомаркером развития множественной органной недостаточности, демонстрируя наибольшую диагностическую точность и тесную корреляцию с тяжестью состояния по шкале SOFA.

3. Комбинированная оценка уровней IL-6 и TNF- α позволяет повысить точность раннего прогнозирования риска развития полиорганной недостаточности по сравнению с использованием отдельных клинических и лабораторных показателей.

4. Включение определения провоспалительных цитокинов в комплексную оценку пациенток с акушерским сепсисом может способствовать ранней стратификации риска, своевременной коррекции интенсивной терапии и снижению вероятности развития тяжелых осложнений.

5. Перспективным направлением дальнейших исследований является разработка и валидация интегрированной прогностической модели, объединяющей иммунологические, клинические и лабораторные показатели, для повышения эффективности ранней диагностики и персонализированного ведения пациенток с акушерским сепсисом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):840–851.
2. Bauer ME, Lorenz RP, Bauer ST, Rao K, Anderson FW. Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;126(4):747–756.
3. Bonet M, Nogueira Pileggi V, Rijken MJ, et al.

Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reproductive Health*. 2017;14:67.

4. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis. *JAMA*. 2011;306(23):2594–2605.
5. Cavaillon JM, Singer M, Skirecki T. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research. *Critical Care*. 2020;24:274.
6. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet*. 2018;392(10141):75–87.
7. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunological Reviews*. 2016;274(1):330–353.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign [2,29,30]: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2013;41(2):580–637.
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign [2,29,30]: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*. 2021;47(11):1181–1247.
10. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2020;46:1532–1546.
11. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16045.
12. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting organ dysfunction in sepsis. *Critical Care Medicine*. 2020;48(12):1794–1802.
13. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*. 2017;149:38–44.
14. Liu D, Su L, Han G, et al. Prognostic value of interleukin-6 in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1378452.
15. Liu Z, Li Y, Zhao W, et al. Diagnostic and prognostic significance of TNF- α [26] and IL-6 [25] in sepsis: an updated meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(18):5984.
16. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends in Molecular Medicine*. 2014;20(4):195–203.
17. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Critical Care*. 2020;24:287.
18. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
19. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):414–417.
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign [2,29,30]: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):486–552.
21. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, re-

- gional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017. *The Lancet*. 2020;395(10219):200–211.
22. Russell JA. Sepsis and septic shock: current understanding and future directions. *New England Journal of Medicine*. 2023;389:1234–1245.
 23. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013;24(4):357–368.
 24. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016;315(8):762–774.
 25. Shankar-Hari M, Rubenfeld GD. Understanding long-term outcomes following sepsis. *Current Opinion in Critical Care*. 2022;28(5):573–579.
 26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3 [1,13]). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
 27. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity*. 2021;54(11):2450–2464.
 28. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1998;24(3):179–186.
 29. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(11):717–729.
 30. World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2023. Geneva: WHO; 2025.
-