ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И СУБФЕНОТИПЫ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF INFLAMMATION AND SUBPHENOTYPES OF TEMPERATURE REACTIONS IN PATIENTS WITH SEPSIS

Устьянцева И.М., Агаджанян В.В., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Тарасова О.Л.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия,

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Ustyantseva I.M., Agadzhanyan V.V., Budaev A.V., Makschanova G.P., Tarasova O.L.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia

Недавно мы обнаружили, что гематологические параметры воспаления у пациентов с инфекцией коррелируют с выживаемостью. Понимание взаимосвязи между значениями гематологических параметров воспаления и температурными реакциями может позволить фенотипировать сепсис у постели больного.

Цель исследования — определить, имеют ли количественные характеристики гематологических параметров воспаления и температурные реакции устойчивые взаимосвязи у инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Представлено ретроспективное исследование двух когорт инфицированных пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ ККЦОЗШ с 2020 по 2024 г. Когорты состояли из 120 пациентов с сепсисом (когорта 1) и 88 пациентов с бактериемией *Staphylococcous aureus* (когорта 2). Пациенты были классифицированы по температурным реакциям (субфенотипы): «гипертермические» (когорта 1, n = 37; когорта 2, n = 37), «нормотермические» (когорта 1, n = 54; когорта 2, n = 31), «гипотермические» (когорта 1, n = 29; когорта 2, n = 20). Наличие признаков сепсиса выявляли в соответствии с критериями Сепсис-3. Учет случаев проводили в первые сутки пребывания в ОРИТ. Анализировали параметры воспаления (Sysmex XN-1000), С-реактивный белок (СРБ) (Cobas 6000), интерлейкины-1, 6, 2R (Immulite), D-димер, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Описание корреляционных связей между параметрами осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Критический уровень значимости (α) принимался равным 0,05.

Результаты. Субфенотипы температурных реакций имели отличные демографические, физиологические характеристики и уровни обычно тестируемых воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ). «Гипертермические» субфенотипы когорт 1 и 2 были самыми молодыми, с наименьшим количеством сопутствующих заболеваний и иммунодепрессантным воздействием, имели самые высокие уровни NEUT-RI, NEUT-GI, IG, СРБ, D-димера, СОЭ, интерлейкинов-1, 2R, 6 по сравнению с «нормотермиче-

We recently found that hematological inflammatory parameters in patients with infection correlate with survival. Understanding the relationship between hematological inflammatory parameters and temperature responses may allow sepsis phenotyping at the bedside.

Objective — to determine whether quantitative characteristics of hematological parameters of inflammation and temperature responses have stable relationships in infected patients.

Materials and methods. This retrospective study includes two cohorts of infected patients of the intensive care unit of Kuzbass Clinical Center of Miners' Health Protection in 2020-22024. The cohorts included 120 patients with sepsis (cohort 1) and 88 patients with Staphylococcous aureus bacteremia (cohort 2). The patients were classified by temperature reactions (subphenotypes): hyperthermic (cohort 1, n = 37; cohort 2, n = 37), normothermic (cohort 1, n = 54; cohort 2, n = 31), hypothermic (cohort 1, n = 29; cohort 2, n = 20). The presence of sepsis signs was identified in accordance with the Sepsis-3 criteria. Cases were counted during the first day of stay in the ICU. Inflammation parameters (Sysmex XN-1000), C-reactive protein (CRP) (Cobas 6000), interleukins-1, 6, 2R (Immulite), D-dimer, erythrocyte sedimentation rate (ESR) were analyzed.

The description of correlation links between parameters was carried out using the Spearman rank correlation coefficient (ρ). The critical significance level (α) was taken to be equal to 0.05.

Results. The subphenotypes of temperature reactions had distinct demographic, physiological characteristics and levels of commonly tested inflammatory markers (ESR, CRP). The hyperthermic subphenotypes of cohorts 1 and 2 were the youngest, with the least number of comorbidities and immunosuppressant exposure, with the highest levels of NEUT-RI, NEUT-GI, IG, CRP, D-dimer, ESR, IL-1, 2R, 6 compared to normothermic reactions ($p < 0.05$). Hypothermic subphenotypes showed a

Для цитирования: Устьянцева И.М., Агаджанян В.В., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Тарасова О.Л. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И СУБФЕНОТИПЫ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2025. № 3. С. 6-13.
Режим доступа: http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/603
DOI: 10.24412/1819-1495-2025-3-6-13

скими» реакциями (p < 0,05). «Гипотермические» показали значительное снижение уровней NEUT-RI и NEUT-GI (p < 0,001), интерлейкинов-1, 2R, 6 (p < 0 ,01) и самые низкие значения СОЭ и СРБ.
Выявлены сильные прямые корреляционные связи между уровнями NEUT-RI, NEUT-RI, IG и гипер- и гипотермическими реакциями (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили соответственно ρ = 0,642 (p < 0,05) и ρ = 0,774 (p < 0,001).
Заключение. Субфенотипы температурных реакций коррелируют с гематологическими параметрами воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, IG), что может быть использовано для фенотипирования сепсиса у постели больного.
Ключевые слова: параметры воспаления NEUT-RI, NEUT-GI, IG; интерлейкины; температурные субфенотипы; инфекция; сепсис

significant decrease in the levels of NEUT-RI and NEUT-GI (p < 0.001), IL-1, 2R, 6 (p < 0.01) and the lowest ESR and CRP values.
Strong direct correlations were found between the levels of NEUT-RI, NEUT-RI, IG and hyper- and hypothermic reactions (Spearman's rank correlation coefficients were ρ = 0.642 (p < 0.05) and ρ = 0.774 (p < 0.001), respectively).
Conclusion. Subphenotypes of temperature reactions correlate with hematological parameters of inflammation (NEUT-RI, NEUT-GI, IG), which can be used for phenotyping sepsis at the bedside.
Keywords: inflammation parameters of NEUT-RI; NEUT-GI and IG; interleukins; temperature subphenotypes; infection; sepsis

Сепсис определяется как ответная реакция хозяина с нарушенной регуляцией на инфекцию, которая приводит к опасной для жизни дисфункции органов, часто ведущей к смерти [1]. В течение многих лет считалось, что сепсис является результатом нерегулируемой провоспалительной реакции (часто называемой «цитокиновым штормом»), но многочисленные клинические испытания противовоспалительных и антицитокиновых препаратов не подтвердили однозначных заключений [2, 3]. Было установлено, что пациенты с сепсисом имеют различные про- и противовоспалительные реакции, а также проявляют многие признаки иммуносупрессии, особенно на более поздних стадиях развития болезни [1, 3]. Многие авторы неоднородность иммунных ответов у больных сепсисом связывали с терморегуляторным ответом организма [4, 5].

Хотя лихорадка, как правило, считается предвестником инфекции, часто у пациентов отмечается нормотермия или даже гипотермия. Исследования показывают, что аномалии температуры тела несут прогностическую иформацию для пациентов с инфекционными заболеваниями [4, 5]. Несколько исследований показали, что переохлаждение на фоне инфекции было связано с повышенной смертностью, тогда как лихорадка — со снижением смертности [6]. Важно отметить, что температура тела — это сложная, динамическая переменная, которая изменяется на протяжении естественного течения болезни пациента. У госпитализированных пациентов температура тела постоянно измеряется в плановом порядке и представляет огромный массив количественных данных.

Рутинное и регулярное измерение температуры делает его привлекательным и универсально доступным инструментом для характеристики иммунного состояния пациентов с сепсисом.

Известно немного работ, в которых значения температуры используются для прогнозирования и фенотипирования больных с инфекцией [4, 5]. S.V. Bhavani и соавт. выявили четыре новых субфенотипа сепсиса с использованием температурных траекторий тела [4]. Показано, что гипертермические реакции были связаны со стабильно низкой смертностью, что свидетельствовало о потенциально благоприятном иммунном ответе у пациентов с сепсисом. Напротив, пациенты с «гипотермией» подвергались наибольшему воздействию иммуносупрессивных средств и отличались высоким уровнем смертности, что свидетельствовало о дисфункциональных иммунных ответах [5].

Ранее нами была показана возможность **использования инновационных гематологических параметров воспаления — активированных нейтрофилов** (NEUT-GI — интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI — интенсивность реактивности нейтрофилов) **и лимфоцитов** (RE-LYMP — реактивные лимфоциты; AS-LYMP — лимфоциты, синтезирующие антитела) **у пациентов в критическом состоянии для диагностики сепсиса** [7], для оценки прогностического риска развития бактериальной [8] и вирусной инфекции [9].

Кроме того, недавно мы обнаружили, что гематологические параметры воспаления у пациентов с инфекцией коррелируют с выживаемостью [10, 11]. При этом предикторы летального исхода генерализованного воспалительного процесса зависят от этиологического фактора [11].

Понимание взаимосвязи между значениями гематологических параметров воспаления и температурными реакциями может позволить фенотипировать сепсис у постели больного.

Цель исследования — определить, имеют ли количественные характеристики гематологических параметров воспаления и температурные реакции устойчивые взаимосвязи у инфицированных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сбор данных

Исследование проводилось в ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары» (далее — центр) (г. Ленинск-Кузнецкий) на 550 коек.

Ретроспективный анализ охватывал период с января 2020 г. по декабрь 2024 г. и включил 208 пациентов с генерализованным воспалением бактериальной этиологии, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) центра.

Пациенты были включены в исследование в случае установления источника инфекции и ее микробиологическом подтверждении, а также при обнаружении микроорганизмов в стерильных в норме тканях. Основные диагнозы при поступлении — политравма, пнев-

мония, перитонит, флегмона, эндобронхит, нагноение травм, остеомиелит. Пациентам проводилось лечение в соответствии со стандартами и протоколами оказания медицинской помощи (хирургическое вмешательство, антибиотики широкого спектра действия, инфузионная терапия, вазопрессоры по показаниям).

Пациенты в возрасте до 18 лет и с рецидивирующими инфекциями кожи и мягких тканей были исключены.

Информированное согласие пациентов (или их близких родственников — в случае ограниченной способности больного к общению) было получено и соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации (2013 г.), «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Исследование было одобрено этическим комитетом центра.

Все необходимые переменные (демографические данные, характеристики пациентов и заболеваний, коморбидный статус, клинические исходы), используемые в этом исследовании, индивидуально для каждого пациента были получены из базы данных Медицинской информационной системы (МИС) центра.

Когорты пациентов

Для подтверждения, высказанного предположения мы использовали ретроспективные данные гематологических параметров воспаления от двух разных когорт инфицированных пациентов: 120 пациентов с сепсисом (когорта 1) и 88 пациентов с бактериемией, вызванной *Staphylococcous aureus* (когорта 2) [11]. Наличие признаков сепсиса выявляли в соответствии с критериями Сепсис-3 [2]. Учет случаев проводили в первые сутки пребывания в ОРИТ.

Эти две когорты различались типом возбудителя. Обоснованием использования данных активации клеточных популяций лейкоцитов от двух разных когорт служит факт значительного увеличения статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI) у пациентов с сепсисом [7–11] и необходимость исследования наличия устойчивых взаимосвязей функциональной активности нейтрофилов с различными температурными реакциями организма, несмотря на клинические различия.

Классификация пациентов по температурным реакциям (субфенотипам)

Поскольку в этом исследовании все пациенты имели внебольничную инфекцию, для создания более однородных когорт были использованы пиковые значения температуры тела пациентов в течении 24 часов пребывания в ОРИТ в те же сутки, когда было получено микробиологическое подтверждение наличия инфекционного агента в биологическом материале (культуры крови, посевы из ран и т. д.), т. е. время измерения температуры тела определялось как время обнаружения микроорганизмов. Нефизиологические данные температуры тела были исключены (< 32 и > 44 °C) [4, 12].

Были сформированы три группы пациентов в каждой из когорт, с различными температурными реакциями (субфенотипами) с учетом значений температуры тела: 1) «гипертермические» реакции — пациенты с повышенной температурой тела, 2) «нормотермические» реакции — пациенты с нормальной температурой тела; 3) «гипотермические» реакции — пациенты с низкой температурой тела. Пациенты, которые умерли в течение 24-часового периода измерения температуры тела, были исключены из анализа. Таким образом, пациенты были классифицированы по температурным субфенотипам: «гипертермические» (когорта 1, n = 37; когорта 2, n = 37), «нормотермические» (когорта 1, n = 54; когорта 2, n = 31), «гипотермические» (когорта 1, n = 29; когорта 2, n = 20).

Клинико-функциональная оценка

Анализировали демографические данные (возраст, пол), коморбидный статус (сопутствующие заболевания), температуру тела в подмышечных впадинах (T, °C), для оценки органной дисфункции была использована шкала SOFA, показатели продолжительности пребывания и летальность в ОРИТ.

Лабораторные методы исследования

Образцы периферической венозной крови, собранные в пробирки с антикоагулянтом K_3ЭДТА (Becton Dickinson), исследовали на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония). Оценивали основные параметры, включающие подсчет лейкоцитов, абсолютного и относительного количества нейтрофилов, незрелых гранулоцитов (IG), а также расширенные параметры воспаления (NEUT-GI — интенсивность зернистости нейтрофилов; NEUT-RI — интенсивность реактивности нейтрофилов; RE-LYMP — подсчет реактивных лимфоцитов; AS-LYMP — подсчет лимфоцитов, синтезирующих антитела). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли метом Вестергрена.

В одновременно полученных образцах сыворотки крови определяли С-реактивный белок (СРБ) на аналитической модульной платформе (Cobas 6000 SWA, Швейцария), интерлейкины (ИЛ)-1, 6, 2R (Immulite One, США). D-димер определяли на автоматизированной системе гемостаза (STA Compact Max, Франция).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ обработки статистических данных общественных наук версии 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions — SPSS).

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представлены в виде средних арифметических величин (M) и квадратичного отклонения средних арифметических величин (SD), в виде Me (LQ–UQ), где Me — медиана, (LQ–UQ) — интерквартильный разброс (IQR) (LQ — 25%, UQ — 75% квартили). Для проверки характера распределения полученных количественных показателей использовали крите-

рий Колмогорова — Смирнова. Дисперсионный анализ (ANOVA) использовали для определения межгрупповых и внутригрупповых различий, нормальность распределения проверяли с использованием критерия Краскела — Уоллиса (Kruskal–Wallis H-test). Исходя из средних квадратов отклонений внутри групп и между ними с учетом соответствующих степеней свободы, определяли значения критерия Фишера (F-критерий). Различия между группами по количественным признакам выявляли с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера и χ^2-тест. Описание корреляционных связей между параметрами осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Критический уровень значимости (α) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При $p < 0,05$ различия считали значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика субфенотипов температурных реакций

Анализ изменений температуры тела у пациентов, включенных в исследование (n = 208) в течение 24 часов при микробиологическом подтверждении инфекции показал, что у большинства пациентов (36 %) выраженная «гипертермическая» реакция характеризовалась самыми высокими средними, минимальными и максимальными значениями температуры тела: Me (IQR) 38,4 (37,1–39,5) °C, а также более коротким временем достижения пика максимальной температуры тела на 26 % ($p < 0,001$) (табл. 1). «Нормотермические» реакции отмечали у 41 % пациентов без проявлений лихорадки, у 23 % пациентов наблюдалась «гипотермическая» реакция, поскольку было зарегистрировано наименьшее среднее значение температуры тела: Me (IQR) 35,9 (34,5–36,0) °C ($p < 0,001$) (табл. 1).

Демографические и клинические характеристики субфенотипов температурных реакций у пациентов с сепсисом (когорта 1) и бактериемией S. aureus (когорта 2)

При ретроспективном сравнении двух исследуемых когорт пациенты с сепсисом (когорта 1, n = 120) были старше (Me (IQR) 65 (55–74) против 62 (50–68) лет, $p = 0,02$), имели более высокую степень тяжести заболевания (SOFA, Me (IQR) 11 (8–13) против 4 (2–5), $p < 0,001$), более высокий уровень летальности (35 против 9,1 %, $p < 0,001$), частота развития бактериемии в когорте 1 оказалась в 2,3 раза меньше ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с бактериемией *S. aureus* (когорта 2, n = 88).

Максимальная температура была выше у пациентов с бактериемией *S. aureus* (когорта 2), чем у больных с сепсисом (когорта 1) (38,4 против 38,0 °C; $p = 0,004$); изменение температуры за 24-часовой период (т. е. стандартное отклонение) также было выше у пациентов с бактериемией *S. aureus* (0,8 против 0,5 °C; $p = 0,004$).

Демографические, клинические внутригрупповые и межгрупповые характеристики субфенотипов температурных реакций у пациентов с сепсисом (когорта 1) и бактериемией *S. aureus* (когорта 2) представлены в таблице 2.

В когортах 1 и 2 пациенты с «гипертермическим» субфенотипом температурной реакции были самыми молодыми, соответственно Me (IQR) 58 (41–68) и 57 (42–67) лет ($p < 0,001$) (табл. 2). Процент мужчин в группах не отличался.

Пациенты с «гипертермическими» реакциями имели самую низкую частоту всех сопутствующих заболеваний, у 43 % пациентов не было сопутствующих заболеваний, тогда как больные с «гипотермическими» реакциями имели самую высокую частоту сопутствующих заболеваний: 71 % ($p < 0,001$) (табл. 2).

Бактериемия была значительно выражена у пациентов с «гипотермической» реакций в когорте 1 у 51 % и в когорте 2 — у 64 % ($p < 0,001$).

Внутригрупповых отличий между субфенотипами температурных

Таблица 1

Общая характеристика субфенотипов температурных реакций у пациентов с сепсисом (n = 120) и бактериемией S. aureus (n = 88)

Table 1

General characteristics of subphenotypes of temperature reactions in patients with sepsis (n = 120) and S. aureus bacteremia (n = 88)

Показатель Value	Все пациенты All patients n = 208	Гипертермические Hyperthermic n = 74	Нормотермические Normothermic n = 85	Гипотермические Hypothermic n = 49	P *
Температура, °C, Me (IQR) Temperature, °C, Me (IQR)	36.5 (35.4–37.8)	38.4 (37.1–39.5)	36.6 (35.6–37.1)	35.9 (34.5–36.0)	< 0.001
Время до максимальной температуры, часы, M (SD) Time to maximum temperature, hours, M (SD)	19.9 (20.5)	18.9 (17.8)	23.8 (21.1)	23.9 (22.2)	< 0.001

Примечание: Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс; M (SD) – среднее значение (квадратичное отклонение); * точный критерий Фишера.

Note: Me – median, (IQR) – interquartile range; M (SD) – mean value (quadratic deviation); * Fisher's exact test.

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики субфенотипов температурных реакций у пациентов с сепсисом (когорта 1) и бактериемией S. aureus (когорта 2)

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of subphenotypes of temperature reactions in patients with sepsis (cohort 1) and S. aureus bacteremia (cohort 2)

Характеристики Characteristics	**Когорта 1 (n =120) Cohort 1 (n =120)**				**Когорта 2 (n=88) Cohort 2 (n = 88)**			
Субфенотипы температуры Temperature subphenotypes	**Гипер-термические Hyperthermic**	**Нормо-Термические Normothermic**	**Гипотер-мические Hypothermic**	**p**	**Гипер-термические Hyperthermic**	**Нормо-термические Normothermic**	**Гипо-термические Hypothermic**	**p**
Количество пациентов, n Number of patients, n	37	54	29	-	37	31	20	-
Возраст, лет, Me (IQR) Age, years, Me (IQR)	58 (41-68)	68 (55-76)	65 (59-73)	< 0.001	57 (42-67)	62 (58-71)	64 (59-72)	< 0.001
Мужчины, % Men, %	48	45	46	0.4	53	50	48	0.4
Сопутствующие заболевания, абс. (%) / Concomitant diseases, abs. (%)								
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	5 (13)	9 (26)	7 (24)	0.8	6 (16)	9 (29)	4 (25)	0.8
Гипертоническая болезнь Hypertension	15 (40)	31 (57)	11 (37)	0.2	14 (37)	19 (61)	5 (25)	0.2
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	3 (8)	3 (5)	2 (6)	0.6	2 (5)	2 (6)	1 (5)	0.6
Сахарный диабет Diabetes mellitus	9 (24)	16 (29)	7 (24)	0.8	7 (18)	8 (25)	3 (15)	0.4
Заболевания печени Liver diseases	1 (2)	2 (3)	1 (3)	0.8	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0.8
Заболевания почек Kidney diseases	5 (13)	8 (14)	5 (17)	0.2	5 (13)	4 (12)	2 (10)	0.2
Онкологические заболевания Oncological diseases	6 (16)	10 (52)	7 (24)	0.04	5 (13)	6 (19)	2 (10)	0.2
Оценка органной недостаточности, SOFA, Me (IQR) Organ failure assessment, SOFA, Me (IQR)	7 (6-10)	9 (8-13)	11 (7-13)	0.2	9 (8-11)	11 (8-13)	12 (7-13)	0.2
Бактериемия, n (%) Bacteremia, n (%)	19 (51)	20 (37)	7 (24)	< 0.001	24 (64)	15 (48)	9 (45)	< 0.001
Длительность пребывания в d ОРИТ, дни, n, Me (IQR) ICU stay, days, n, Me (IQR)	18 (9-24)	12 (7-15)	9 (6-15)	0.03	16 (7-21)	11 (6-15)	10 (7-16)	0.03
Летальность, n (%) Mortality, n (%)	7 (18)	16 (29)	15 (51)	0.1	4 (10)	4 (12)	2 (10)	0.1

СОЭ, мм/ч, Me (IQR) ESR, mm/h, Me (IQR)	77 (68-87)	71 (65-77)	66 (60-80)	< 0.001	75 (69-79)	70 (68-84)	68 (63-75)	< 0.001
СРБ, мг/л, Me (IQR) CRP, mg/l, Me (IQR)	173 (150-210)	106 (90-130)	84 (75-140)	< 0.001	175 (155-210)	131 (110-165)	99 (78-150)	< 0.001
Лейкоциты в крови > 12×10⁹/л, % White blood cell count > 12×10⁹/l, %	62	59	56	< 0.001	60	58	52	< 0.001
Интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), FI, Me (IQR) Neutrophil reactivity intensity(NEUT-RI), FI, Me (IQR)	82 (60-112)	49 (35–55)	53 (50-58)	< 0.05	78 (60-110)	51 (38–65)	55 (50-60)	< 0.05
Интенсивность зернистости нейтрофилов (NEUT-GI), SI, Me (IQR) Neutrophil granularity intensity (NEUT-GI), SI, Me (IQR)	170 (163-180)	140 (134–163)	130 (120-156)	< 0.05	175 (163-180)	150 (138–165)	128 (120-150)	< 0.05
Незрелые гранулоциты (IG), %, Me (IQR) Immature granulocytes (IG), %, Me (IQR)	15 (7-28)	0.9 (0-1.1)	1.2 (0.1-3.2)	< 0.001	18 (8-30)	1.2 (0-1.6)	0.8 (0-1.5)	< 0.001
Интерлейкин-1, пг/мл, Me (IQR) Interleukin-1, pg/ml, Me (IQR)	20 (5-35)	12 (2-28)	15 (3-29)	< 0.05	22 (2-38)	15 (7-33)	12 (5-30)	< 0.05
Интерлейкин-6, пг/мл, Me (IQR) Interleukin-6, pg/ml, Me (IQR)	280 (250-300)	110 (100-150)	34 (20-50)	< 0.05	300 (250-400)	140 (125-160)	40 (18-50)	< 0.05
Интерлейкин-2R, МЕ/л. Me (IQR) Interleukin-2R, IU, Me (IQR)	2100 (2000-3000)	630 (600-750)	810 (500-900)	< 0.05	2500 (1700-3500)	710 (580-950)	820 (700-1000)	< 0.05
D-димер, мкг/мл, Me (SD) D-dimer, µg/ml, Me (SD)	9.54 (8.7)	4.1 (2.5-5.1)	0.78 (0.56)	< 0.05	6.2 (3.8-9.5)	4.2 (0.8-9.5)	1.7 (1.3-2.2)	< 0.05

Примечание: Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс; M (SD) – среднее значение (квадратичное отклонение); * точный критерий Фишера и χ2-тест.

Note: Me – median, (IQR) – interquartile range; M (SD) – mean value (square deviation); * Fisher's exact test and χ2-test.

реакций когорты 1 и когорты 2 зарегистрировано не было в динамической оценке органной недостаточности (SOFA) и летальности (табл. 2), хотя пациенты в исследуемых когортах имели относительно высокий уровень летальности, что могло свидетельствовать о дисфункциональных иммунных ответах.

Лабораторные маркеры воспаления субфенотипов температурных реакций у пациентов с сепсисом (когорта 1) и бактериемией S. aureus (когорта 2)

В когортах 1 и 2 пациенты с «гипертермическим» субфенотипом температурной реакции имели самую высокую частоту лейкопении и лейкоцитоза, а также высокие значения СОЭ и уровни СРБ, тогда как больные с «гипотермическим» субфенотипом имели самую низкую частоту лейкопении и лейкоцитоза, а также самые низкие уровни СОЭ и СРБ (табл. 2).

При этом была обнаружена различная степень активации нейтрофилов в зависимости от субфенотипов температурных реакций. Так,

пациенты когорт 1 и 2 с «гипертермическим» субфенотипом отличались самыми высокими уровнями активация нейтрофилов, что проявлялось увеличением показателей их реактивности (NEUT-RI) и гранулярности (NEUT-GI) одновременно с увеличением количества незрелых гранулоцитов (IG), D-димера, ИЛ-1, ИЛ-2R, ИЛ-6 ($p < 0,05$) (табл. 2). В свою очередь, «гипотермические» субфенотипы исследуемых когорт показали значительное снижение уровней NEUT-RI и NEUT-GI ($p < 0,001$), ИЛ-1, ИЛ-2R, ИЛ-6 ($p < 0,01$) (табл. 2).

При ретроспективных внутригрупповых сравнениях в исследуемых когортах значимость параметров воспаления определялась различиями между «гипертермическими» и «негипертермическими» группами. У «гипотермических» пациентов были самые низкие уровни маркеров воспаления, тогда как «гипертермические» имели высокие уровни параметров воспаления.

Выявлены сильные прямые корреляционные связи между уровнями NEUT-RI, NEUT-GI, IG и «гипер-» и «гипотермическими» реакциями (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили соответственно $\rho = 0,774$ ($p < 0,001$), $\rho = 0,642$ ($p < 0,05$), $\rho = 0,674$ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании представлена сравнительная характеристика демографических, клинических показателей и уровни обычно тестируемых воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ, D-димер, ИЛ-1, ИЛ-2R, ИЛ-6) с учетом температурных реакций в разных когортах инфицированных пациентов с сепсисом (когорта 1) и бактериемией *S. aureus* (когорта 2). Хотя эти две когорты различались по типу патогена, тяжести заболевания и выраженности количественных изменений маркеров воспаления, мы обнаружили существенные отличия изучаемых параметров в зависимости от субфенотипов температурных реакций. Так, пациенты двух исследуемых когорт с «гипертермическим» субфенотипом были самыми молодыми, у них было наименьшее количество сопутствующих заболеваний и самые высокие уровни маркеров воспаления. Напротив, пациенты с «гипотермией» были самыми старыми, у них было больше всего сопутствующих заболеваний, и они имели самые низкие уровни маркеров воспаления. Обе когорты имели относительно высокий уровень летальности, что свидетельствовало о дисфункциональных иммунных ответах [4, 5]. Однако пациенты с «гипотермией» отличались наиболее низкой летальностью, что могло быть связано с потенциально благоприятным иммунным ответом [5].

По-видимому, эти данные предполагают, что первоначально устойчивый воспалительный ответ, за которым следует покой, может способствовать повышению выживаемости у пациентов с выраженной гипотермией, о чем было сообщено ранее в работах [4, 5, 12], а также продемонстрирована связь между низкими уровнями ключевых воспалительных цитокинов у пациентов с «гипотермическими» реакциями [4, 5, 13].

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором сообщается об устойчивой взаимосвязи между значениями гематологических параметров воспаления — функциональной активностью нейтрофилов (NEUT-RI, NEUT-GI, IG) и температурными реакциями у инфицированных пациентов.

В нашем исследовании мы обнаружили, что «гипертермические» пациенты в когортах 1 и 2 по сравнению с «гипотермическими» соответственно имели максимальные уровни NEUT-RI (в 1,5 и 1,4 раза выше, $p < 0,05$), NEUT-GI (в 1,3 и 1,4 раза выше, $p < 0,05$), IG (в 12,5 и 22,5 раза выше, $p < 0,001$) (табл. 2). Кроме того, показано наличие устойчивой положительной взаимосвязи между количественными характеристиками гематологических параметров воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, IG) и температурными реакциями у инфицированных пациентов, что может позволить фенотипировать сепсис у постели больного.

В то же время необходимо отметить, что представленное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, это одноцентровое исследование, что может ограничить возможность обобщения полученных данных. Во-вторых, с учетом небольшой группы пациентов с сепсисом и с бактеримией *S. aureus* нам не удалось оценить роль типа патогена в количественных изменениях гематологических параметров воспаления. В-третьих, в исследуемых когортах значительно отличалось время достижения пика максимальной температуры, что могло оказывать влияние на количественные изменения расширенных параметров воспаления гематологического анализа у пациентов исследуемых когорт. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования со стандартизированным временем забора крови для окончательного сравнения между когортами и оценки прогностических рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование показало, что «гипертермические» реакции в двух разных когортах инфицированных пациентов с сепсисом и бактериемией *S. aureus* сопровождались самыми высокими значениями активации реактивности и гранулярности нейтрофилов (NEUT-RI и NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG), несмотря на различия в типах патогенов и тяжести заболевания. В отличие от пациентов с «гипертермическим» субфенотипом температурных реакций, «гипотермические» демонстрировали самые низкие средние значения параметров воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI и IG).

Субфенотипы температурных реакций коррелируют с гематологическими параметрами воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, IG), что может быть использовано для фенотипирования сепсиса у постели больного.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, Myatra SN, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign research priorities 2023. *Crit Care Med*. 2024;52(2):268-296. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006135.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, 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.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021; 49(11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
4. Bhavani SV, Carey KL, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef HA et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine*. 2019; 200 (3). ORCID: 0000-0002-9640-6720 (S.V.B.); DOI: 0000-0002-1502-5468 (P.A.V.).
5. Bhavani SV, Wolfe KS, Hrusch CL, Greenberg JA, Krishack PA, Lin J, et al. Temperature trajectory subphenotypes correlate with immune responses in patients With Sepsis. Crit Care Med. 2020;48(11):1645-1653. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004610.
6. Ustyantseva IM, Agadzhanyan VV. Comments on the new international recommendations for the treatment of sepsis and septic shock SSC 2021: what changed in clinical and laboratory diagnosis. *Polytrauma*. 2022; (2): 6-17. Russian (Устьянцева И. М., Агаджанян В. В. Комментарии к новым международным рекомендациям по лечению сепсиса и септического шока SSC 2021: что изменилось в клинической и лабораторной диагностике // Политравма. 2022. № 2. С.6-17.)
7. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Goloshumov NP, Agadzhanyan VV. Innovative laboratory techniques in sepsis diagnosis. *Polytrauma*. 2018; (1): 52-59. Russian (Устьянцева И. М., Хохлова О. И., Голошумов Н. П., Агаджанян В. В. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса // Политравма. 2018. № 1. С.52-59.)
8. Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanyan VV. A relationship of extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) with risk of infection in polytrauma. *Polytrauma*. 2019; (3): 6-15. Russian (Устьянцева И. М., Кулагина Е. А., Алиев А. Р., Агаджанян В. В. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) с риском развития инфекции при политравме // Политравма. 2019. № 3. С. 6-15.)
9. Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Guselnikov YuA, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanyan VV. SARS-COV-2. Inflammation markers. *Polytrauma*. 2020; (4): 35-43. Russian (Устьянцева И. М., Зинченко М. А., Гусельникова Ю. А., Кулагина Е. А., Алиев А. Р., Агаджанян В. В. SARS-COV-2. Маркеры воспаления // Политравма. 2020. № 4. С. 35-43.)
10. Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanyan VV. Clinical and laboratory features of systemic inflammation syndrome with consideration of etiology of infectious process (viral and bacterial). *Polytrauma*. 2021; (3): 17-27. Russian (Устьянцева И. М., Зинченко М. А., Кулагина Е. А., Алиев А. Р., Агаджанян В. В. Клинико-лабораторные особенности синдрома системного воспаления с учетом этиологии инфекционного процесса (вирусной и бактериальной // Политравма. 2021. № 3. С. 17-27.)
11. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Kulagina EA, Agadzhanyan VV. Prognostic factors of mortality in generalized inflammation taking into account the etiology of the infectious process. *Polytrauma*. 2023. (1): 51-60.Russian (Устьянцева И. М., Хохлова О. И., Кулагина Е. А., Агаджанян В. В. Прогностические факторы летальности при генерализованном воспалении с учетом этиологии инфекционного процесса // Политравма. 2023. № 1. С. 51-60.)
12. Agadzhanyan VV, Ustyantseva IM, Pronskikh AA, Novokshonov AV, Agalaryan AKh. Polytrauma. Septic complications. Novosibirsk : Nauka Publ., 2005. 391 p. Russian (Агаджанян В. В., Устьянцева И. М., Пронских А. А., Новокшонов А. В., Агаларян А. Х. Политравма. Септические осложнения. Новосибирск: Наука, 2005. 391 с.)
13. Nagin DS, Odgers CL, Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010; 6: 109-138.

Сведения об авторах:

Устьянцева И.М., д.б.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии, кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Будаев А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Макшанова Г.П., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Тарасова О.Л., к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Адрес для переписки:

Устьянцева И.М., ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, Россия, 650056

E-mail: irmaust@mail.ru; kemsma@kemsma.ru

Information about authors:

Ustyantseva I.M., PhD in Biological Sciences, professor, professor of department of pathological physiology, department of medical biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Agadzhanyan V.V., MD, PhD, professor, chief researcher of Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia.

Budaev A.V., MD, PhD, professor of department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Makshanova G.P., MD, PhD, professor of department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Tarasova O.L., candidate of medical sciences, associate professor, chief of department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Address for correspondence:

Ustyantseva I.M., Kemerovo State Medical University, Voroshilova St., 22a, Kemerovo, Russia, 650056

E-mail: irmaust@mail.ru; kemsma@kemsma.ru

Статья поступила в редакцию 21.07.2025
Рецензирование пройдено 25.07.2025
Подписано в печать 05.08.2025

Received 21.07.2025
Review completed 25.07.2025
Passed for printing 05.08.2025