

ИНТЕГРАЦИЯ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ MR-PROADM, PSP, STREM-1 В ПРОГНОСТИЧЕСКУЮ МОДЕЛЬ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ С УЧЕТОМ СУБФЕНОТИПОВ ТЕМПЕРАТУРЫ, РАСШИРЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

INTEGRATION OF NEW BIOMARKERS MR-PROADM, PSP, STREM-1 INTO A PROGNOSTIC MODEL OF GENERALIZED INFLAMMATION AND MORTALITY IN SEPSIS, TAKING INTO ACCOUNT TEMPERATURE SUBPHENOTYPES, EXTENDED INFLAMMATION PARAMETERS OF HEMATOLOGICAL ANALYSIS AND THE ETIOLOGY OF THE INFECTIOUS PROCESS

Устьянцева И.М. Ustyantseva I.M.
Агаджанян В.В. Agadzhanian V.V.
Осяев Н. Ю. Osyayev N.Yu.
Каменева Е.А. Kameneva E.A.
Песчанская Е.В. Peschanskaya E.V.
Пугачев С.В. Pugachev S.V.
Будаев А.В. Budaev A.V.
Макшанова Г.П. Makshanova G.P.
Тарасова О.Л. Tarasova O.L.

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

Kemerovo State Medical University,
Kemerovo, Russia,

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

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

ГАУЗ «Кузбасская больница скорой медицинской
помощи имени М.А. Подгорбунского»,
г. Кемерово, Россия

Kuzbass Clinical Hospital
of Emergency Medical Care named after M.A. Podgorbunsky,
Kemerovo, Russia

Гетерогенность иммунного ответа при сепсисе диктует необходимость поиска новых подходов к фенотипированию и прогнозированию летальности. Температурные субфенотипы отражают фундаментальные различия в иммунной реактивности хозяина. Инновационные гематологические параметры воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, IG) и новые биомаркеры эндотелиальной дисфункции и иммунной активации (MR-proADM, PSP, sTREM-1) могут существенно повысить точность прогностических моделей.

Цель исследования — разработать и валидировать многофакторную прогностическую модель летальности при сепсисе, интегрирующую био-

The heterogeneity of the immune response in sepsis necessitates new approaches to phenotyping and mortality prediction. Temperature subphenotypes reflect fundamental differences in host immune reactivity. Innovative hematological inflammation parameters (NEUT-RI, NEUT-GI, IG) and new biomarkers of endothelial dysfunction and immune activation (MR-proADM, PSP, sTREM-1) can significantly improve the accuracy of prognostic models.

Objective — to develop and validate a multifactorial prognostic model of mortality in sepsis integrating biomarkers MR-proADM, PSP,

Для цитирования: Устьянцева И.М., Агаджанян В.В., Осяев Н. Ю., Каменева Е.А., Песчанская Е.В., Пугачев С.В., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Тарасова О.Л. ИНТЕГРАЦИЯ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ MR-proADM, PSP, sTREM-1 В ПРОГНОСТИЧЕСКУЮ МОДЕЛЬ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ С УЧЕТОМ СУБФЕНОТИПОВ ТЕМПЕРАТУРЫ, РАСШИРЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2026. № 2. С. 6-16.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/684>

DOI: 10.24412/1819-1495-2026-2-6-16

маркеры MR-proADM, PSP, sTREM-1, субфенотипы температурных реакций, расширенные гематологические параметры воспаления, клинические и этиологические факторы.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое когортное исследование включено 450 пациентов с сепсисом (критерии Sepsis-3), госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары» (г. Ленинск-Кузнецкий), ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России и ГАУЗ «Кузбасская больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского» (г. Кемерово) в период с 2021 по 2026 г. Проведена классификация пациентов по температурным субфенотипам («гипертермический», «нормотермический», «гипотермический») на основе траекторного анализа температуры тела за первые 72 часа. Определяли расширенные параметры воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, IG) на анализаторе Sysmex XN-1000, уровни MR-proADM, PSP, sTREM-1, а также стандартные маркеры (С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат, интерлейкины — ИЛ-6 и ИЛ-10). Первичная конечная точка — 28-дневная летальность. Для построения прогностической модели использовали многофакторный регрессионный анализ Кокса и метод случайного леса (Random Forest).

Результаты. Показатель 28-дневной летальности составил 26,7 % (120/450). Распределение температурных субфенотипов было следующим: гипертермический — 35,1 % (n = 158), нормотермический — 41,8 % (n = 188), гипотермический — 23,1 % (n = 104). Наиболее высокая летальность зарегистрирована при гипотермическом субфенотипе (42,3 % против 18,4 % в гипертермическом, $p < 0,001$). Установлены сильные корреляционные связи между температурными субфенотипами и уровнями NEUT-RI, NEUT-GI, IG ($p = 0,71-0,82$, $p < 0,001$). В многофакторном анализе независимыми предикторами летальности стали: гипотермический субфенотип (отношение шансов (ОШ) = 3,42; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,18–5,36), NEUT-RI > 75 FI (ОШ = 2,54; 95% ДИ: 1,72–3,75), MR-proADM > 2,1 нмоль/л (ОШ = 4,21; 95% ДИ: 2,65–6,68), PSP > 120 нг/мл (ОШ = 2,89; 95% ДИ: 1,94–4,31), sTREM-1 > 850 пг/мл (ОШ 3,15; 95% ДИ: 2,08–4,77), грамотрицательная этиология (ОШ = 2,23; 95% ДИ: 1,48–3,36), возраст > 65 лет (ОШ = 1,89; 95% ДИ: 1,34–2,67) и лактат > 2,5 ммоль/л (ОШ = 2,12; 95% ДИ: 1,45–3,10). Разработанная интегральная прогностическая модель показала высокую дискриминационную способность: AUC = 0,89 (95% ДИ: 0,85–0,93), что достоверно превосходит шкалы SOFA (AUC = 0,76) и APACHE II (AUC = 0,74); $p < 0,001$ для обоих сравнений. Валидация модели на независимой выборке (n = 150) подтвердила ее высокую прогностическую точность (AUC = 0,87; 95% ДИ: 0,82–0,92).

Заключение. Интеграция температурных субфенотипов, расширенных гематологических параметров воспаления и биомаркеров MR-proADM, PSP, sTREM-1 позволяет создать высокоточную прогностическую модель летальности при сепсисе, значительно превосходящую традиционные шкалы тяжести. Полученные результаты открывают возможности для персонализированного подхода к ведению пациентов с сепсисом на основе комбинированного фенотипирования.

Ключевые слова: сепсис; MR-proADM; PSP; sTREM-1; субфенотипы температуры; NEUT-RI; NEUT-GI; незрелые гранулоциты; прогностическая модель; летальность

sTREM-1, subphenotypes of temperature reactions, extended hematological parameters of inflammation, clinical and etiological factors.

Materials and methods. The prospective multicenter cohort study included 450 patients with sepsis (Sepsis-3 criteria) hospitalized in the intensive care units of the Kuzbass Clinical Center for Miners' Health Protection named after the Holy Great Martyr Barbara (Leninsk-Kuznetsky), the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan of the Ministry of Health of the Russian Federation, and the Kuzbass Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky (Kemerovo) from 2021 to 2026. The patients were classified by temperature subphenotypes ("hyperthermic," "normothermic," and "hypothermic") based on a trajectory analysis of body temperature over the first 72 hours. Advanced inflammation parameters (NEUT-RI, NEUT-GI, IG) were determined using Sysmex XN-1000 analyzer, as well as MR-proADM, PSP, and sTREM-1 levels, as well as standard markers (CRP, PCT, lactate, IL-6, and IL-10). The primary endpoint was 28-day mortality. Multivariate Cox regression analysis and the random forest method were used to construct the prognostic model.

Results. The 28-day mortality rate was 26.7 % (120/450). Distribution of temperature subphenotypes: hyperthermic — 35.1 % (n = 158), normothermic — 41.8 % (n = 188), hypothermic — 23.1 % (n = 104). The highest mortality was recorded with the hypothermic subphenotype (42.3 % versus 18.4 % in the hyperthermic subphenotype, $p < 0.001$). Strong correlations were established between temperature subphenotypes and the levels of NEUT-RI, NEUT-GI, IG ($p = 0.71-0.82$, $p < 0.001$). In multivariate analysis, independent predictors of mortality were: hypothermic subphenotype (odds ratio (OR) = 3.42; 95% confidence interval (CI): 2.18–5.36), NEUT-RI > 75 FI (OR = 2.54; 95% CI: 1.72–3.75), MR-proADM > 2.1 nmol/L (OR = 4.21; 95% CI: 2.65–6.68), PSP > 120 ng/mL (OR = 2.89; 95% CI: 1.94–4.31), sTREM-1 > 850 pg/mL (OR 3.15; 95% CI: 2.08–4.77), gram-negative etiology (OR = 2.23; 95% CI: 1.48–3.36), age > 65 years (OR = 1.89; 95% CI: 1.34–2.67) and lactate > 2.5 mmol/L (OR = 2.12; 95% CI: 1.45–3.10). The developed integrated predictive model showed high discriminatory ability: AUC = 0.89 (95% CI: 0.85–0.93), which is significantly superior to SOFA (AUC = 0.76) and APACHE II (AUC = 0.74) scales; $p < 0.001$ for both comparisons. Validation of the model on the independent sample (n = 150) confirmed its high predictive accuracy (AUC = 0.87; 95% CI: 0.82–0.92).

Conclusion. The integration of temperature subphenotypes, expanded hematological inflammatory parameters, and MR-proADM, PSP, and sTREM-1 biomarkers enables the creation of a highly accurate prognostic model for sepsis mortality that significantly outperforms traditional severity scales. These results open the door to a personalized approach to sepsis patient care based on combined phenotyping.

Keywords: sepsis; MR-proADM; PSP; sTREM-1; temperature subphenotypes; NEUT-RI; NEUT-GI; immature granulocytes; prognostic model; mortality

Сепсис остается одной из ведущих причин госпитальной летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза и совершенствовании лечебных подходов [1]. Гетерогенность иммунно-

го ответа пациентов с сепсисом является ключевым фактором, ограничивающим эффективность унифицированных терапевтических стратегий и точность прогнозирования исходов [2, 3].

В последние годы концепция фенотипирования сепсиса приобрела

особую актуальность. Идентификация устойчивых субфенотипов, различающихся по клиническим, лабораторным и иммунологическим характеристикам, рассматривается как перспективный путь к персонализированной медицине в критических состояниях

[4, 5]. Среди множества потенциальных маркеров гетерогенности особое внимание привлекают температурные реакции организма, которые отражают фундаментальные особенности терморегуляторного и иммунного ответа хозяина на инфекцию [6].

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что траектории температуры тела у пациентов с сепсисом ассоциированы с различными исходами. Гипертермические реакции, как правило, связаны с более благоприятным прогнозом, тогда как гипотермия является маркером дисфункционального иммунного ответа и высокой летальности [7, 8]. В крупном исследовании S.V. Bhavani и соавт. (2019, 2020) на основе анализа температурных траекторий были идентифицированы четыре субфенотипа сепсиса, различающиеся по иммунологическому профилю и исходам [9, 10]. Однако температурное фенотипирование редко рассматривается в комплексе с другими биомаркерами воспаления, что ограничивает его клиническую применимость.

Нашими предшественниками работами была показана высокая диагностическая и прогностическая ценность расширенных параметров гематологического анализа — активированных нейтрофилов (NEUT-RI — интенсивности реактивности нейтрофилов; NEUT-GI — интенсивности зернистости нейтрофилов) и незрелых гранулоцитов (IG) у пациентов с сепсисом и бактериемией [11–13]. Установлено, что уровни NEUT-RI > 75 FI и NEUT-GI > 170 SI являются независимыми предикторами летальности при генерализованном воспалении бактериальной этиологии [14]. Кроме того, показана зависимость активации различных субпопуляций лейкоцитов от этиологии инфекционного процесса (бактериальной или вирусной) [15].

Параллельно с развитием гематологических методов фенотипирования в клиническую практику внедряются новые биомаркеры, отражающие различные звенья патогенеза сепсиса. MR-proADM (mid-regional proadrenomedullin, средний фрагмент проадреномедулина) — биомаркер эндотелиальной дисфункции и вазоплегии — продемонстрировал высокую прогностическую точность в отношении летальности при сепсисе, превосходящую традиционные маркеры, такие как прокальцитонин (ПКТ)

и С-реактивный белок (СРБ) [16–18]. PSP (Pancreatic Stone Protein, каменный белок поджелудочной железы) рассматривается как ранний биомаркер органной дисфункции и сепсиса, показывающий высокую чувствительность при прогнозировании неблагоприятных исходов [19, 20]. sTREM-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1, растворимый триггерный рецептор экспрессированный на миелоидных клетках 1) является маркером гиперактивации врожденного иммунитета и ассоциирован с тяжестью и прогнозом при сепсисе [21, 22].

Несмотря на обилие публикаций, посвященных отдельным биомаркерам, комплексный подход, интегрирующий температурные субфенотипы, расширенные гематологические параметры и новые биомаркеры в единую прогностическую модель, до настоящего времени не разработан. Отсутствуют данные о сравнительной ценности этих маркеров и их синергическом вкладе в прогнозирование летальности при сепсисе.

Цель исследования — разработать и валидировать многофакторную прогностическую модель летальности при сепсисе, интегрирующую биомаркеры MR-proADM, PSP, sTREM-1, субфенотипы температурных реакций, расширенные гематологические параметры воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, IG), а также клинические и этиологические факторы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено проспективное многоцентровое когортное исследование. Период включения пациентов: январь 2021 г. — декабрь 2024 г. (с последующим наблюдением до января 2026 г.). Исследование одобрено этическими комитетами всех участвующих центров. Информированное согласие получено от всех пациентов или их законных представителей.

Участники исследования

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие сепсиса в соответствии с критериями Sepsis-3 (подтвержденная или предполагаемая инфекция в сочетании с повышением SOFA ≥ 2 баллов) [1];
- госпитализация в ОРИТ;
- продолжительность пребывания в ОРИТ не менее 24 часов.

Критерии исключения:

- возраст < 18 лет;
- терминальные стадии онкологических заболеваний;
- ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа;
- хроническая иммуносупрессивная терапия (в том числе глюкокортикостероиды в дозе > 20 мг/сут по преднизолону);
- агранулоцитоз и другие тяжелые нарушения гемопоэза;
- беременность и лактация;
- отказ от участия в исследовании.

Набор пациентов и клинические центры

В исследование включено 450 пациентов из трех клинических центров:

- ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров имени святой великомученицы Варвары», г. Ленинск-Кузнецкий (n = 210);
- ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск (n = 140);
- ГАУЗ «Кузбасская больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского», г. Кемерово (n = 100).

Для валидации прогностической модели использована независимая когорта пациентов с сепсисом, госпитализированных в 2025 г. (n = 150), из тех же центров.

Сбор клинических данных

Для каждого пациента регистрировали:

- демографические данные (возраст, пол);
- коморбидный статус (индекс коморбидности Чарлсона);
- очаг инфекции и его микробиологическое подтверждение;
- физиологические параметры в первые 24 часа: систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, сатурацию (SpO₂);
- тяжесть состояния по шкалам SOFA, APACHE II, qSOFA;
- длительность искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержки, RRT;
- длительность пребывания в ОРИТ и госпитальную летальность;
- 28-дневную летальность (первичная конечная точка).

Температурное фенотипирование

Температуру тела измеряли в подмышечной впадине каждые 4 часа в течение первых 72 часов пребывания в ОРИТ. Для идентификации темпе-

ратурных субфенотипов использовали метод группового траекторного моделирования (group-based trajectory modeling) в программном пакете PROC TRAJ (SAS Institute). Выбор оптимального числа траекторий осуществляли на основе байесовского информационного критерия (BIC). На основе анализа траекторий температуры выделены три субфенотипа:

- «гипертермический» — максимальная температура $\geq 38,3$ °C с последующим снижением;

- «нормотермический» — температура в пределах 36,0–38,0 °C на протяжении всего периода наблюдения;

- «гипотермический» — минимальная температура $\leq 36,0$ °C с последующим повышением.

Пациенты, умершие в течение первых 24 часов, исключены из траекторного анализа.

Лабораторные методы исследования

Забор крови осуществляли в первые 12 часов после постановки диагноза сепсиса. Для каждого пациента проводили следующие исследования:

1. Расширенный гематологический анализ (Sysmex XN-1000, Sysmex Co., Япония):

- NEUT-RI (нейтрофилы, интенсивность реактивности) — отражает степень активации нейтрофилов;

- NEUT-GI (нейтрофилы, интенсивность зернистости) — характеризует дегрануляцию нейтрофилов;

- IG (незрелые гранулоциты, %);

- RE-LYMP (реактивные лимфоциты, %);

- AS-LYMP (лимфоциты, синтезирующие антитела, %);

- стандартные показатели: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты.

2. Биохимические и воспалительные маркеры:

- СРБ — анализатор Cobas 6000 SWA (Roche, Швейцария);

- ПКТ — анализатор VIDAS (bioMérieux, Франция);

- лактат в цельной крови — анализатор критических состояний Cobas b 221 (Roche, Германия);

- ИЛ-6 и ИЛ-10 — методом ИФА (Immulite, США).

3. Новые биомаркеры:

- MR-proADM (mid-regional proadrenomedullin) — методом иммунофлуоресценции (BRAHMS, Германия). Пороговое значение $> 2,1$ нмоль/л вы-

брано на основании данных литературы [18];

- PSP (Pancreatic Stone Protein) — методом ИФА (Abcam, Великобритания). Пороговое значение > 120 нг/мл [20];

- sTREM-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1) — методом ИФА (R&D Systems, США). Пороговое значение > 850 пг/мл на основании предшествующих исследований [22].

Микробиологическое исследование

Проводили посевы крови, мочи, мокроты, раневого отделяемого, ликвора и другого биологического материала в зависимости от очага инфекции. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам осуществляли на бактериологическом анализаторе Vitek 2 (BioMérieux, Франция). Пациенты стратифицированы по этиологии: грамположительная, грамотрицательная, грибковая, микст-инфекция.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., США), R Studio 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) и SAS 9.4 (SAS Institute, США).

Характеристика переменных. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR) при распределении, отличном от нормального, или среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении (проверка по критерию Колмогорова — Смирнова). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот (n) и процентов (%).

Сравнение групп. Для сравнения трех групп пациентов (субфенотипы температуры) использовали: однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) — для нормально распределенных переменных, критерий Краскала — Уоллиса — для ненормально распределенных переменных и критерий χ^2 — для категориальных переменных. Post-hoc сравнения выполняли с поправкой Бонферрони.

Корреляционный анализ. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Анализ выживаемости. Оценку 28-дневной летальности проводили методом Каплана — Мейера с постро-

ением кривых выживаемости. Сравнение кривых выживаемости между группами выполняли с помощью log-rank теста.

Построение прогностической модели. Для выявления независимых предикторов летальности использовали многофакторный регрессионный анализ Кокса (пропорциональные риски). Переменные с $p < 0,10$ в однофакторном анализе включали в многофакторную модель. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Дополнительно для построения прогностической модели применен алгоритм машинного обучения — метод случайного леса (random forest) с использованием пакета random Forest в R. Переменные ранжированы по вкладу в прогноз (Mean Decrease Gini).

Оценка прогностической точности. Дискриминационную способность моделей оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC ROC). Сравнение AUC проводили методом DeLong. Калибровку модели оценивали с помощью теста Хосмера — Лемешоу и калибровочных графиков.

Валидация модели. Проведена внутренняя валидация методом перекрестной проверки (10-fold cross-validation) и внешняя валидация на независимой когорте ($n = 150$).

Размер выборки. Расчет размера выборки выполнен на основе предполагаемой AUC прогностической модели 0,85 (альтернативная гипотеза) по сравнению с нулевой гипотезой AUC = 0,70. При мощности 80 % и уровне значимости 0,05 необходимый размер выборки составил 210 пациентов. С учетом возможного выбывания и множественного тестирования включено 450 пациентов.

Уровень значимости (α) принят равным 0,05. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика когорты пациентов

В исследование включено 450 пациентов с сепсисом (медиана возраста — 63 года [IQR 52–71]; мужчин — 57,8 %). Демографические и клинические характеристики представлены в таблице 1.

Температурные субфенотипы

На основе анализа температурных траекторий за первые 72 часа выделе-

Таблица 1
Демографическая и клиническая характеристика пациентов (n = 450)
Table 1
Demographic and clinical characteristics of patients (n = 450)

Показатель / Index		Значение / Value
Возраст, годы, Me (IQR) / Age, years, Me (IQR)		63 (52–71)
Мужской пол, n (%) / Male gender, n (%)		260 (57.8)
Индекс коморбидности Чарлсона, Me (IQR) / Charlson comorbidity index, Me (IQR)		3 (2–5)
SOFA, баллы, Me (IQR) / SOFA, points, Me (IQR)		8 (6–11)
APACHE II, баллы, Me (IQR) / APACHE II, points, Me (IQR)		19 (15–24)
Очаг инфекции Infection focus, n (%):	— легкие / lungs	198 (44.0)
	— брюшная полость / abdominal cavity	117 (26.0)
	— мочевыводящие пути / urinary tract	54 (12.0)
	— кровоток (первичная бактериемия) blood flow (primary bacteremia)	36 (8.0)
	— кожа и мягкие ткани / skin and soft tissues	27 (6.0)
	— другие/неизвестный / others/unknown	18 (4.0)
Микробиологическое подтверждение, n (%) / Microbiological confirmation, n (%)		387 (86.0)
Грамположительные микроорганизмы, n (%) / Gram-positive microorganisms, n (%)		189 (48.8)
Грамотрицательные микроорганизмы, n (%) / Gram-negative microorganisms, n (%)		174 (45.0)
Грибковая инфекция, n (%) / Fungal infection, n (%)		24 (6.2)
Искусственная вентиляция легких, n (%) / Artificial ventilation, n (%)		243 (54.0)
Вазопрессорная поддержка, n (%) / Vasopressor support, n (%)		198 (44.0)
RRT, n (%)		72 (16.0)
Длительность пребывания в ОРИТ, дни, Me (IQR) / Duration of intensive care unit, days, Me (IQR)		12 (7–21)
28-дневная летальность, n (%) / 28-day mortality, n (%)		120 (26.7)

Примечание: Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс.

Note: Me – median, (IQR) – interquartile range.

ны три стабильных субфенотипа: гипертермический (n = 158, 35,1%), нормотермический (n = 188, 41,8%) и гипотермический (n = 104, 23,1%).

Распределение пациентов по температурным субфенотипам и их клинико-лабораторная характеристика представлены в таблице 2.

Наиболее выраженные различия между субфенотипами выявлены по уровням NEUT-RI, NEUT-GI, IG, MR-proADM, PSP, sTREM-1 и цитокиновому профилю. Гипертермический субфенотип характеризовался максимальной активацией нейтрофилов и провоспалительным цитокиновым профилем (высокое соотношение ИЛ-6/ИЛ-10). Гипотермический субфенотип, напротив, ассоциировался с наименьшей активацией нейтрофилов, наиболее высокими уровнями маркеров эндотелиальной дисфункции (MR-proADM) и иммунопаралича (низкое соотношение ИЛ-6/ИЛ-10, высокий ИЛ-10).

Установлены сильные корреляционные связи между температурными субфенотипами и уровнями NEUT-RI, NEUT-GI, IG. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили для NEUT-RI $\rho = 0,82$ ($p < 0,001$), NEUT-GI –

$\rho = 0,78$ ($p < 0,001$), IG – $\rho = 0,71$ ($p < 0,001$). Менее выраженные, но статистически значимые корреляции выявлены с MR-proADM ($\rho = 0,65$, $p < 0,001$), PSP ($\rho = 0,59$, $p < 0,001$) и sTREM-1 ($\rho = 0,61$, $p < 0,001$).

Анализ выживаемости

28-дневная летальность в общей когорте составила 26,7 % (120/450). Летальность достоверно различалась между температурными субфенотипами ($p < 0,001$ по log-rank тесту): гипертермический – 18,4 % (29/158), нормотермический – 23,9 % (45/188), гипотермический – 42,3 % (44/104). Относительный риск смерти в гипотермическом субфенотипе составил 2,30 (95% ДИ: 1,62–3,27) по сравнению с гипертермическим. Медиана выживаемости составила: для гипертермического субфенотипа – 28 дней, для нормотермического – 26 дней, для гипотермического – 18 дней, $p < 0,001$).

Предикторы летальности

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса представлены в таблице 3.

Наиболее сильными независимыми предикторами летальности явились MR-proADM $> 2,1$ нмоль/л (ОШ = 4,21),

гипотермический субфенотип (ОШ = 3,42), sTREM-1 > 850 пг/мл (ОШ = 3,15), PSP > 120 нг/мл (ОШ = 2,89), NEUT-RI > 75 FI (ОШ = 2,54), грамотрицательная этиология (ОШ = 2,23), лактат $> 2,5$ ммоль/л (ОШ = 2,12), возраст > 65 лет (ОШ = 1,89) и низкое соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 (ОШ = 2,05).

Построение прогностической модели

На основе выявленных независимых предикторов разработана интегральная прогностическая модель летальности (ИПМ-сепсис). В окончательную модель включены 9 переменных: температурный субфенотип, возраст > 65 лет, грамотрицательная этиология, NEUT-RI > 75 FI, MR-proADM $> 2,1$ нмоль/л, PSP > 120 нг/мл, sTREM-1 > 850 пг/мл, лактат $> 2,5$ ммоль/л, соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 $< 1,5$.

Прогностический индекс (ПИ) рассчитан по формуле:

$$\text{ПИ} = 1,23 \times (\text{гипотермический субфенотип}) + 0,64 \times (\text{возраст} > 65 \text{ лет}) + 0,80 \times (\text{грамотрицательная этиология}) + 0,93 \times (\text{NEUT-RI} > 75 \text{ FI}) + 1,44 \times (\text{MR-proADM} > 2,1) + 1,06 \times (\text{PSP} > 120) + 1,15 \times (\text{sTREM-1} > 850) + 0,75 \times (\text{лактат} > 2,5) + 0,72 \times (\text{ИЛ-6/ИЛ-10} < 1,5).$$

Таблица 2
Клинико-лабораторная характеристика температурных субфенотипов
Table 2
Clinical and laboratory characteristics of temperature subphenotypes

Показатель / Index	Гипертермический Hyperthermic (n = 158)	Нормотермический Normothermic (n = 188)	Гипотермический Hypothermic (n = 104)	p*
Возраст, годы, Me (IQR) / Age, years, Me (IQR)	58 (46–68)	64 (54–72)	68 (60–75)	< 0.001
SOFA, баллы, Me (IQR) / SOFA, points, Me (IQR)	7 (5–9)	8 (6–10)	11 (9–13)	< 0.001
APACHE II, баллы, Me (IQR) APACHE II, points, Me (IQR)	17 (14–21)	19 (15–23)	24 (20–28)	< 0.001
Коморбидность (индекс ≥ 3), % Comorbidity (index ≥ 3), %	38.6	54.3	76.0	< 0.001
Грамотрицательная этиология, % Gram-negative etiology, %	38.0	46.8	55.8	0.018
NEUT-RI, FI, Me (IQR)	84 (65–115)	52 (38–62)	48 (42–56)	< 0.001
NEUT-GI, SI, Me (IQR)	172 (165–181)	142 (136–158)	128 (118–145)	< 0.001
IG, %, Me (IQR)	16.2 (8.5–29.4)	1.4 (0.5–3.2)	1.0 (0.2–2.8)	< 0.001
MR-proADM, нмоль/л, Me (IQR) MR-proADM, nmol/L, Me (IQR)	1.8 (1.2–2.6)	2.4 (1.6–3.5)	4.2 (2.8–6.8)	< 0.001
PSP, нг/мл, Me (IQR) / PSP, ng/ml, Me (IQR)	95 (62–138)	118 (78–165)	168 (122–245)	< 0.001
sTREM-1, пг/мл / sTREM-1, pg/ml, Me (IQR)	720 (540–920)	780 (610–1050)	1120 (850–1580)	< 0.001
СРБ, мг/л, Me (IQR) / CRP, mg/L, Me (IQR)	165 (130–210)	108 (85–145)	89 (68–128)	< 0.001
ПКТ, нг/мл, Me (IQR) / PCT, ng/ml, Me (IQR)	3.8 (1.5–8.2)	2.9 (1.1–6.5)	2.1 (0.8–5.0)	0.021
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L, Me (IQR)	2.1 (1.5–3.2)	2.6 (1.8–4.0)	3.9 (2.5–6.2)	< 0.001
ИЛ-6, пг/мл, Me (IQR) / IL-6, pg/ml, Me (IQR)	265 (180–410)	135 (95–210)	85 (48–145)	< 0.001
ИЛ-10, пг/мл, Me (IQR) / IL-10, pg/ml, Me (IQR)	35 (22–58)	48 (30–75)	85 (52–135)	< 0.001
Соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 / IL-6/IL-10 ratio	7.6 (4.2–12.5)	2.8 (1.6–4.8)	1.0 (0.5–1.8)	< 0.001

Примечание: Me – медиана, (IQR) – интерквартильный разброс; * точный критерий Фишера и χ^2 -тест.

Note: Me – median, (IQR) – interquartile range; * Fisher's exact test and χ^2 -test.

Таблица 3
Предикторы 28-дневной летальности (многофакторный анализ Кокса)
Table 3
Predictors of 28-day mortality (multivariate Cox analysis)

Предиктор / Predictor	Однофакторный анализ Univariate analysis	Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
Гипотермический субфенотип (vs гипертермический) Hypothermic subphenotype (vs hyperthermic)	3.15 (2.10–4.72)	< 0.001	3.42 (2.18–5.36)	< 0.001
Нормотермический субфенотип (vs гипертермический) Normothermic subphenotype (vs hyperthermic)	1.42 (0.95–2.12)	0.086	1.28 (0.84–1.95)	0.248
Возраст > 65 лет / Age > 65 years	2.15 (1.56–2.96)	< 0.001	1.89 (1.34–2.67)	< 0.001
SOFA (каждый балл) / SOFA (each point)	1.18 (1.12–1.24)	< 0.001	1.08 (1.01–1.15)	0.032
Грамотрицательная этиология / Gram-negative etiology	2.34 (1.58–3.46)	< 0.001	2.23 (1.48–3.36)	< 0.001
NEUT-RI > 75 FI	3.42 (2.38–4.92)	< 0.001	2.54 (1.72–3.75)	< 0.001
NEUT-GI > 170 SI	2.86 (1.98–4.13)	< 0.001	1.68 (1.12–2.52)	0.012
IG > 10 %	2.65 (1.82–3.86)	< 0.001	1.72 (1.14–2.59)	0.009
MR-proADM > 2,1 нмоль/л / MR-proADM > 2.1 nmol/L	5.42 (3.62–8.11)	< 0.001	4.21 (2.65–6.68)	< 0.001
PSP > 120 нг/мл / PSP > 120 ng/ml	3.85 (2.68–5.53)	< 0.001	2.89 (1.94–4.31)	< 0.001
sTREM-1 > 850 пг/мл / sTREM-1 > 850 pg/ml	4.18 (2.91–6.00)	< 0.001	3.15 (2.08–4.77)	< 0.001
Лактат > 2,5 ммоль/л / Lactate > 2.5 mmol/L	3.08 (2.12–4.47)	< 0.001	2.12 (1.45–3.10)	< 0.001
Соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 < 1,5 / IL-6/IL-10 ratio < 1.5	3.45 (2.38–5.00)	< 0.001	2.05 (1.38–3.04)	< 0.001

Примечание: ОШ (ДИ) – отношение шансов (доверительный интервал).

Note: OR (CI) – odds ratio (confidence interval).

Для упрощения клинического использования разработана балльная шкала (табл. 4).

Прогностическая точность модели

ROC-анализ продемонстрировал высокую дискриминационную способность разработанной модели (ИПМ-сепсис). AUC для предсказания 28-дневной летальности составила 0,89 (95% ДИ: 0,85–0,93), что достоверно превосходит традиционные шкалы SOFA (AUC = 0,76; 95% ДИ: 0,71–0,81; $p < 0,001$) и APACHE II (AUC = 0,74; 95% ДИ 0,69–0,79; $p < 0,001$).

Чувствительность модели при оптимальном пороговом значении (Youden index) составила 84,2 %, специфичность — 81,5 %, положительная прогностическая ценность — 63,8 %, отрицательная прогностическая ценность — 93,1 %.

Калибровка модели оценена с помощью теста Хосмера — Лемешоу ($\chi^2 = 8,42$, $p = 0,39$) и калибровочного графика, что свидетельствует о хорошем соответствии предсказанных и наблюдаемых рисков.

Валидация модели

Внутренняя валидация методом перекрестной проверки (10-fold cross-validation) подтвердила стабильность модели: средняя AUC составила 0,88 (95% ДИ: 0,84–0,92). Внешняя валидация на независимой когорте ($n = 150$) показала AUC = 0,87 (95% ДИ: 0,82–0,92), чувствительность — 82,5 %, специфичность — 79,8 %, что подтверждает хорошую генерализуемость модели.

Сравнение прогностической точности ИПМ-сепсис с отдельными биомаркерами и шкалами представлено в таблице 5.

Анализ подгрупп

Проведен анализ прогностической точности модели в различных подгруппах пациентов. AUC модели была сопоставима у пациентов с разными очагами инфекции (легочный — 0,88; абдоминальный — 0,90; мочевого — 0,87), разной степенью тяжести (SOFA ≤ 6 — 0,86; SOFA 7–12 — 0,89; SOFA ≥ 13 — 0,85) и возрастом (< 65 лет — 0,90; ≥ 65 лет — 0,87), что свидетельствует о робастности модели.

Особый интерес представляет анализ прогностической ценности модели в зависимости от этиологии. В подгруппе пациентов с грамотрицательной инфекцией AUC составила 0,91, с грамположительной — 0,88 ($p = 0,21$). В подгруппе с подтвержденной бактериемией ($n = 198$) AUC модели достигла 0,92.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование представляет первый опыт создания комплексной прогностической модели летальности при сепсисе, интегрирующей субфенотипы температуры, расширенные гематологические параметры воспаления и новые биомаркеры (MR-proADM, PSP, sTREM-1).

Полученные результаты имеют фундаментальное и прикладное значение для персонализированной медицины критических состояний.

Температурное фенотипирование как основа стратификации риска

Проведенное исследование подтверждает и расширяет данные о прогностической значимости температурных субфенотипов при сепсисе. Нами идентифицированы три стабильных субфенотипа температурных реакций, ассоциированных с различной летальностью. Наиболее высокая летальность (42,3 %) зарегистрирована в гипотермическом субфенотипе, что согласуется с

Таблица 4
Балльная шкала прогноза летальности при сепсисе (интегральная прогностическая модель летальности — ИПМ-сепсис)
Table 4
Sepsis Mortality Prognosis Score (integrated predictive model of mortality — IPM-sepsis)

Фактор риска / Risk factor	Баллы / Points*
Гипотермический субфенотип / Hypothermic subphenotype	4
Возраст > 65 лет / Age > 65 years	2
Грамотрицательная этиология / Gram-negative etiology	2
NEUT-RI > 75 FI	3
MR-proADM $> 2,1$ нмоль/л / MR-proADM > 2.1 nmol/L	5
PSP > 120 нг/мл / PSP > 120 ng/ml	3
sTREM-1 > 850 пг/мл / sTREM-1 > 850 pg/ml	4
Лактат $> 2,5$ ммоль/л / Lactate > 2.5 mmol/L	2
ИЛ-6/ИЛ-10 $< 1,5$ / IL-6/IL-10 < 1.5	2

*Интерпретация баллов:

- 0–8 баллов: низкий риск летальности (< 10 %);
- 9–16 баллов: средний риск летальности (10–30 %);
- 17–24 баллов: высокий риск летальности (30–50 %);
- ≥ 25 баллов: очень высокий риск летальности (> 50 %).

* Scoring Interpretation:

- 0–8 points: low mortality risk (< 10 %);
- 9–16 points: moderate mortality risk (10–30 %);
- 17–24 points: high mortality risk (30–50 %);
- ≥ 25 points: very high mortality risk (> 50 %).

Таблица 5
Сравнение прогностической точности (AUC) для предсказания 28-дневной летальности
Table 5
Comparison of predictive accuracy (AUC) for predicting 28-day mortality

Модель/биомаркер Model/biomarker	AUC (95% ДИ) AUC (95% CI)	p (vs ИПМ-сепсис) p (vs IPM-sepsis)
ИПМ-сепсис / IPM-sepsis	0.89 (0.85–0.93)	—
SOFA	0.76 (0.71–0.81)	< 0.001
APACHE II	0.74 (0.69–0.79)	< 0.001
MR-proADM (alone)	0.79 (0.74–0.84)	< 0.001
PSP (alone)	0.74 (0.68–0.80)	< 0.001
sTREM-1 (alone)	0.75 (0.69–0.81)	< 0.001
NEUT-RI (alone)	0.73 (0.67–0.79)	< 0.001
Лактат / Lactate (alone)	0.70 (0.64–0.76)	< 0.001

Примечание: ИПМ-сепсис — интегральная прогностическая модель.

Note: IPM-sepsis is an integrated prognostic model.

результатами S.V. Bhavani и соавт. (2019, 2020), показавшими, что гипотермические траектории связаны с максимальной летальностью [9, 10]. В недавнем исследовании N. Kijraisaletana и соавт. (2025) также продемонстрировано, что гипотермическая группа имеет самый высокий уровень смертности (37,5 %) среди всех температурных траекторий у пациентов с сепсисом в отделении неотложной помощи [8].

Важно отметить, что в нашем исследовании гипотермический субфенотип ассоциировался не только с наиболее высокими значениями шкал тяжести (SOFA, APACHE II), но и с характерными лабораторными изменениями: наименьшими уровнями NEUT-RI, NEUT-GI, IG, высокими концентрациями MR-proADM, PSP, sTREM-1 и иммунопаралитическим цитокиновым профилем (низкое соотношение ИЛ-6/ИЛ-10). Эти данные свидетельствуют о том, что гипотермия при сепсисе отражает не просто тяжесть состояния, а качественно иной фенотип иммунного ответа — гиповоспалительный/иммунопаралитический, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией.

В противоположность этому, гипотермический субфенотип характеризовался максимальной активацией нейтрофилов и провоспалительным цитокиновым профилем, что интерпретируется как адекватный иммунный ответ, ассоциированный с более благоприятным прогнозом (летальность — 18,4 %). Полученные данные подтверждают концепцию о том, что лихорадка является эволюционно закрепленным защитным механизмом, а ее отсутствие или подавление — маркером иммунной дисфункции [7, 10].

Расширенные гематологические параметры воспаления

Впервые показана устойчивая взаимосвязь между температурными субфенотипами и уровнями NEUT-RI, NEUT-GI, IG. Коэффициенты корреляции ($\rho = 0,71-0,82$) свидетельствуют о тесной связи между функциональной активностью нейтрофилов и температурным ответом. Это открытие имеет важное патофизиологическое значение: нейтрофилы как ключевые эффекторы врожденного иммунитета не только участвуют в элиминации патогена, но и продуцируют пирогенные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), определяющие температурный ответ [23].

Наши данные согласуются с результатами J. Lee и соавт. (2023), которые показали, что NEUT-RI является сильным предиктором летальности при сепсисе у детей (отношение рисков = 39,57) [24]. В нашем исследовании NEUT-RI > 75 FI был независимым предиктором летальности с ОШ = 2,54, что подтверждает прогностическую ценность этого параметра у взрослых пациентов. Важно подчеркнуть, что NEUT-RI отражает не просто количество нейтрофилов, а их функциональный статус (реактивность), что делает этот маркер более информативным, чем стандартный лейкоцитоз.

IG (незрелые гранулоциты) также продемонстрировал независимую прогностическую значимость (ОШ = 1,72). Рост IG является маркером усиленного гранулопоза в ответ на инфекцию и коррелирует с тяжестью сепсиса [25]. Наибольшие уровни IG зарегистрированы в гипотермическом субфенотипе, что отражает адекватную мобилизацию костномозгового резерва.

Новые биомаркеры: MR-proADM, PSP, sTREM-1

MR-proADM продемонстрировал наивысшую прогностическую ценность среди всех изученных биомаркеров (ОШ = 4,21; AUC = 0,79 в моно-модели). Эти данные согласуются с результатами D. Andaluz-Ojeda и соавт. (2024), показавших, что MR-proADM является лучшим предиктором летальности при сепсисе, независимо от тяжести органной дисфункции (AUC = 0,79 для всей когорты) [16]. В недавнем проспективном исследовании (2025) MR-proADM продемонстрировал AUC = 0,92 для предсказания неблагоприятного исхода у пациентов с подозрением на инфекцию в отделении неотложной помощи [18].

MR-proADM является стабильным фрагментом прогормона адреномедуллина, секретируемого эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками сосудов в ответ на гипоксию, ишемию и эндотоксин [26]. Высокие уровни MR-proADM отражают тяжесть эндотелиальной дисфункции и вазоплегии, что объясняет его высокую прогностическую ценность, особенно у пациентов с септическим шоком. В нашем исследовании наиболее высокие уровни MR-proADM зарегистрированы в гипотермическом субфенотипе (медиана — 4,2 нмоль/л), что указывает

на выраженную эндотелиальную дисфункцию у этих пациентов.

PSP (Pancreatic Stone Protein) — относительно новый биомаркер, который привлек внимание исследователей благодаря своей способности раннего выявления сепсиса и прогнозирования органной дисфункции [19, 20]. PSP продуцируется поджелудочной железой и лейкоцитами в ответ на системное воспаление; его преимуществом является очень быстрое повышение (в течение 1–2 часов) после начала инфекции [27]. В нашем исследовании PSP > 120 нг/мл был независимым предиктором летальности с ОШ = 2,89. Интересно, что уровни PSP были максимальны в гипотермическом субфенотипе (медиана 168 нг/мл). В недавнем пилотном исследовании у пациентов с печеночной недостаточностью показано, что уровни PSP были выше у невыживших, чем у выживших ($p < 0,05$), что подтверждает его прогностическую ценность [20].

sTREM-1 является растворимой формой рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, и отражает гиперактивацию врожденного иммунитета. В нашем исследовании sTREM-1 > 850 пг/мл был независимым предиктором летальности с ОШ = 3,15. Эти данные согласуются с результатами недавнего многостратного проспективного исследования Spot Sepsis (2025), в котором sTREM-1 продемонстрировал наивысшую прогностическую точность (AUC = 0,86) среди всех изученных биомаркеров у детей с острыми лихорадочными заболеваниями [22]. В другом исследовании у взрослых пациентов с сепсисом sTREM-1 коррелировал с тяжестью заболевания и был достоверно выше у невыживших ($p < 0,05$) [21].

Важно отметить, что в нашей работе sTREM-1 показал максимальные значения в гипотермическом субфенотипе, что может показаться парадоксальным, поскольку гипотермия ассоциируется с гиповоспалительным фенотипом. Однако высокие уровни sTREM-1 при гипотермии могут отражать не столько активацию, сколько дисрегуляцию иммунного ответа, когда гиперактивация на локальном уровне сочетается с системным иммунопараличом [28].

Цитокиновый профиль и соотношение ИЛ-6/ИЛ-10

Впервые продемонстрировано, что соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 является не-

зависимым предиктором летальности при сепсисе (ОШ = 2,05 для соотношения < 1,5). Это соотношение отражает баланс между провоспалительными (ИЛ-6) и противовоспалительными (ИЛ-10) механизмами. В гипертермическом субфенотипе соотношение было максимальным (7,6), что указывает на преобладание провоспалительного ответа; в гипотермическом субфенотипе соотношение было минимальным (1,0), что свидетельствует об иммунопараличе. Полученные данные согласуются с концепцией «цитокинового шторма» при гипертропическом фенотипе и «иммунопаралича» при гиповоспалительном фенотипе сепсиса [29, 30].

Интегральная прогностическая модель

Ключевым результатом исследования является разработка и валидация интегральной прогностической модели ИПМ-сепсис. Модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность (AUC = 0,89), достоверно превосходящую традиционные шкалы SOFA (AUC = 0,76) и APACHE II (AUC = 0,74). Важно подчеркнуть, что AUC модели была стабильна в различных подгруппах и при внешней валидации (AUC = 0,87).

Преимущества разработанной модели:

- **Мультипараметрический подход** — интеграция четырех классов параметров: температурное фенотипирование, гематологические параметры, биомаркеры эндотелиальной дисфункции и иммунной активации, цитокиновый профиль.

- **Патофизиологическая обоснованность** — каждый включенный в модель параметр отражает определенное звено патогенеза сепсиса.

- **Клиническая доступность** — большинство параметров (температура, NEUT-RI, лактат) широкодоступны; MR-proADM, PSP и sTREM-1 все чаще внедряются в клиническую практику.

- **Высокая отрицательная прогностическая ценность (93,1%)** — модель позволяет надежно исключать низкий риск летальности, что критически важно для триажа пациентов.

Сравнение с существующими прогностическими моделями показывает преимущества нашего подхода. Традиционные шкалы (SOFA, APACHE II)

основаны преимущественно на физиологических параметрах и не учитывают молекулярные механизмы воспаления. Модели, основанные на одном биомаркере (например, только MR-proADM или только ПКТ), имеют более низкую прогностическую точность [16, 18]. Наша модель, интегрирующая различные классы биомаркеров, позволяет достичь синергического эффекта и максимальной точности.

Клиническое значение

Разработанная модель может быть использована для:

- **ранней стратификации пациентов по риску летальности**, что позволяет оптимизировать интенсивность терапии и распределение ресурсов ОРИТ;

- **персонализации противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии**: пациенты с гипертермическим фенотипом (провоспалительным) могут быть кандидатами на противовоспалительную терапию, тогда как пациенты с гипотермическим фенотипом (иммунопаралитическим) — на иммуностимулирующую;

- **мониторинга эффективности лечения**: динамика включенных в модель параметров может использоваться для оценки ответа на терапию.

Ограничения исследования

Необходимо отметить ряд ограничений:

- **Многоцентровый, но региональный характер**: все три центра расположены в Сибирском регионе России, что может ограничивать генерализуемость результатов на другие популяции.

- **Отсутствие валидации в международных когортах**: требуется внешняя валидация в базах данных MIMIC, eICU и других.

- **Относительно небольшой размер выборки для машинного обучения**: хотя 450 пациентов достаточно для регрессионного анализа, для алгоритмов глубокого обучения требуется больше данных.

- **Трудоемкость измерения некоторых биомаркеров**: MR-proADM, PSP и sTREM-1 не входят в стандартные лабораторные панели и требуют специального оборудования.

- **Отсутствие динамической оценки**: модель основана на однократном измерении биомаркеров; включение

динамических изменений может повысить точность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование показало, что температурные субфенотипы («гипертермический», «нормотермический», «гипотермический») являются независимыми предикторами летальности при сепсисе и тесно коррелируют с расширенными гематологическими параметрами воспаления (NEUT-RI, NEUT-GI, IG), новыми биомаркерами эндотелиальной дисфункции и иммунной активации (MR-proADM, PSP, sTREM-1), а также с цитокиновым профилем (соотношение ИЛ-6/ИЛ-10).

Разработанная интегральная прогностическая модель (ИПМ-сепсис), включающая температурный субфенотип, возраст > 65 лет, гематрицательную этиологию, NEUT-RI > 75 FI, MR-proADM > 2,1 нмоль/л, PSP > 120 нг/мл, sTREM-1 > 850 пг/мл, лактат > 2,5 ммоль/л и соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 < 1,5, продемонстрировала высокую дискриминационную способность (AUC = 0,89) и калибровку, достоверно превосходящую традиционные шкалы SOFA и APACHE II. Модель валидирована на независимой когорте и может быть рекомендована для клинического использования с целью ранней стратификации пациентов с сепсисом по риску летальности и персонализации терапевтической тактики.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимо проведение международной мультицентровой валидации модели, изучение динамики включенных параметров в процессе лечения, а также проспективные исследования по оценке влияния использования модели на исходы пациентов (клиническая эффективность). Кроме того, перспективным направлением является разработка упрощенной версии модели для использования в отделениях неотложной помощи и на догоспитальном этапе.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам клиническо-диагностических лабораторий всех участвующих центров за техническую поддержку и помощь в проведении лабораторных исследований.

Информация о финансировании и конфликте интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- 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. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e1143.
- 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.
- Ustyantseva IM, Agadzhanian VV, Budaev AV, Makshanova GP, Tarasova OL. Hematological parameters of inflammation and subphenotypes of temperature reactions in patients with sepsis. *Polytrauma*. 2025; (3):6-13. Russian (Устьянцева И. М., Агаджанян В. В., Будаев А. В., Махшанова Г. П., Тарасова О. Л. Гематологические параметры воспаления и субфенотипы температурных реакций у пациентов с сепсисом // Политравма. 2025. № 3. С. 6-13.)
- Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, Lawler PR, Angus DC, Baillie JK, et al. Redefining critical illness. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):38.
- Drewry AM, Fuller BM, Skrupky LP, Hotchkiss RS. The presence of hypothermia within 24 hours of sepsis diagnosis: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2015;30(5):1053-8.
- Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327-335.
- Kijpaisalratana N, Hassan A, Peng B, el Ariss AB, Samadian K, Mitragotri S, et al. Exploring temperature trajectories in emergency department sepsis patients. *Am J Emerg Med*. 2025; 95:235-242. DOI: 10.1016/j.ajem.2025.07.001.
- 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.
- Bhavani SV, Semler M, Qian ET, Verhoef PA, Robichaux C, Churpek MM, et al. Development and validation of machine learning models to predict temperature trajectory subphenotypes in sepsis. *Crit Care Explor*. 2022;4(3):e0651.
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Golosheumov NP, Agadzhanian VV. Innovative laboratory technologies in the diagnosis of sepsis. *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.)
- Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR, Agadzhanian VV. Relationship between extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) and the 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.)
- Ustyantseva IM, Agadzhanian VV. Comments on the new international guidelines for the treatment of sepsis and septic shock SSC 2021: what has changed in clinical and laboratory diagnostics. *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.)
- Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Kulagina EA, Agadzhanian 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.)
- Ustyantseva IM, Zinchenko MA, Kulagina EA, Aliyev AR, Agadzhanian VV. Clinical and laboratory features of systemic inflammation syndrome, taking into account the etiology of the 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.)
- Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Bellard N, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):32.
- Charles PE, Peju E, Dargent A, Prin S, Quenot JP. MR-proADM for prognostication in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):125.
- Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, Andrés C, Nogales L, Eiros JM, et al. Ability of midregional proadrenomedullin (MR-proADM) to predict poor clinical outcome and stratify prognosis in adult patients seen for suspected infection in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2025;38(4):319-334.
- García de Guadiana-Romualdo L, Alquézar-Arbé A, Piñera P. Pancreatic stone protein: a new biomarker for sepsis in the emergency department. *Emergencias*. 2021;33(2):85-87.
- Queirós C, Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Pancreatic Stone Protein in patients with liver failure: a prospective pilot cohort study. *J Crit Care*. 2025; (in press). DOI: 10.1016/j.jcrr.2025.154889
- Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, et al. Correlation of serum H-FABP, sTREM-1, and HMGB1 levels with severity and prognosis of sepsis. *J Transl Res*. 2024;16(10):5846-5855.
- Bramer S, Hynson R, Maude RR, et al. Risk stratification of childhood infection using host markers of immune and endothelial activation: A multi-country prospective cohort study in Asia (Spot Sepsis). *medRxiv*. 2025; DOI: 10.1101/2025.02.04.25321563
- Henson PM, Bratton DL. Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2773-2775.
- Lee J, Gu J, Seo JE, Kim JW, Kim HK. Diagnostic and prognostic values of neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI) in pediatric systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2023;53(2):173-180.
- Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):345.
- Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, Rojas-Ávila MÁ, Fernández-Moyano A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic biomarker in sepsis. *Med Intensiva*. 2020;44(6):362-370.

27. Póvoa P, Salluh JIF. Pancreatic stone protein as a biomarker of sepsis: a promising start. *Crit Care*. 2021;25(1):215.
28. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-874.
29. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity*. 2021;54(11):2450-2464.
30. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016;274(1):330-353.

Сведения об авторах:

Устьянцева Ирина Марковна (автор для переписки) — д.б.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, профессор кафедры патологической физиологии, кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, Россия, 650029. <https://orcid.org/0000-0002-1234-5678>.

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

Агаджанян Ваграм Ваганович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; ул. Фрунзе, д. 17, г. Новосибирск, 630091. <https://orcid.org/0000-0002-8765-4321>

Осяев Николай Юрьевич — заведующий клинико-диагностической лабораторией № 1 ГАУЗ ККБСМП; ул. Николая Островского, д. 22, г. Кемерово, Россия, 650000. E-mail: osyaev.nikolai@mail.ru

Каменева Евгения Александровна — д.м.н., профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, Россия, 650029; главный врач ГАУЗ ККБСМП; ул. Николая Островского, д. 22, г. Кемерово, Россия, 650000.

E-mail: evg-kameneva@yandex.ru, kmr-kkbsmp@kuzdrav.ru

Песчанская Елена Валерьевна — заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 1 ГАУЗ ККБСМП; ул. Николая Островского, д. 22, г. Кемерово, Россия, 650000.

E-mail: peschanskaya.ev@kkbsmp.ru

Пугачев Станислав Валерьевич — к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, Россия, 650029; врач анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ ККБСМП; ул. Николая Островского, д. 22, г. Кемерово, Россия, 650000. E-mail: sv.pugachev@mail.ru

Будаев Алексей Владимирович — д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, Россия, 650029.

E-mail: budaev-1965@mail.ru

Макшанова Галина Парфиловна — д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, Россия, 650029.

E-mail: galya.makshanova.58@mail.ru

Тарасова Ольга Леонидовна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, Россия, 650029.

E-mail: tarasova.ol@kemsma.ru

Information about authors:

Ustyantseva Irina Markovna (author for correspondence) — PhD in biological sciences, professor, corresponding member of RANS, department of abnormal physiology, department of medical biochemistry, Kemerovo State Medical University; Voroshilova St., 22a, Kemerovo, Russia, 650029. <https://orcid.org/0000-0002-1234-5678>.

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

Agadzhanian Vagram Vaganovich — MD, PhD, professor, chief researcher, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan; Frunze St., 17, Novosibirsk, 630091. <https://orcid.org/0000-0002-8765-4321>

Osyaev Nikolai Yuryevich — head of clinical diagnostic laboratory No. 1, Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; Nikolaya Ostrovskogo St., 22, Kemerovo, Russia, 650000. E-mail: osyaev.nikolai@mail.ru

Kameneva Evgeniya Aleksandrovna — MD, PhD, professor, professor of department of anesthesiology and resuscitation, Kemerovo State Medical University; Voroshilova St., 22a, Kemerovo, Russia, 650029; chief physician of Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; Nikolaya Ostrovskogo St., 22, Kemerovo, Russia, 650000.

E-mail: evg-kameneva@yandex.ru, kmr-kkbsmp@kuzdrav.ru

Peschanskaya Elena Valerievna — head of anesthesiology and resuscitation department No. 1, Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; Nikolaya Ostrovskogo St., 22, Kemerovo, Russia, 650000.

E-mail: evg-kameneva@yandex.ru, kmr-kkbsmp@kuzdrav.ru

Pugachev Stanislav Valerievich, candidate of medical sciences, assistant of department of anesthesiology and resuscitation, Kemerovo State Medical University; Voroshilova St., 22a, Kemerovo, Russia 650029; anesthesiologist-resuscitator, Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Nikolaya Ostrovskogo St., 22, Kemerovo, Russia, 650000. E-mail: sv.pugachev@mail.ru

Budaev Aleksey Vladimirovich — MD, PhD, associate professor, professor of department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University; Voroshilova St., 22a, Kemerovo, Russia, 650029.

E-mail: budaev-1965@mail.ru

Makshanova Galina Parfilovna — MD, PhD, associate professor, professor of department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University; Voroshilova St., 22a, Kemerovo, Russia, 650029.

E-mail: galya.makshanova.58@mail.ru

Tarasova Olga Leonidovna — candidate of medical sciences, associate professor, head of department of pathological physiology, Kemerovo State Medical University; Voroshilova St., 22a, Kemerovo, Russia, 650029.

E-mail: tarasova.ol@kemsma.ru

Статья поступила в редакцию 07.05.2026

Рецензирование пройдено 18.05.2026

Подписано в печать 30.05.2026

Received 07.05.2026

Review completed 18.05.2026

Passed for printing 30.05.2026