

Генетический, метаболомный, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса

В. А. Ковзель^{1,2}, Л. А. Давыдова^{1,3}, Т. А. Лапина¹,
А. А. Семушкина⁴, А. И. Гутников^{1,3*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

² Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

³ Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,
Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3

⁴ Российский университет медицины Минздрава России,
Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

Для цитирования: В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, Т. А. Лапина, А. А. Семушкина, А. И. Гутников. Генетический, метаболомный, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 36–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2470> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Алексей Иванович Гутников, agutnik@mail.ru

Резюме

Гетерогенность групп пациентов с сепсисом является нерешенной проблемой, не позволяющей выработать оптимальную стратегию терапии и предложить инструменты прогноза течения заболевания. Классификация гетерогенной популяции пациентов с сепсисом по молекулярным эндотипам, а также мультиомиксное профилирование пациентов с сепсисом определяет возможность вплотную подойти к вопросам персонализированного лечения. Изучение геномики иммунного ответа, метаболомного и протеомного профиля пациентов с сепсисом позволяет провести клиническое фенотипирование гетерогенной популяции, а также выработать прецизионный подход при диагностике, прогнозировании и терапии пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Цель обзора: показать комбинации подтипов сепсиса на основании анализа геномного, метаболомического и протеомного профиля пациентов и представить новейшие подходы к преодолению гетерогенности групп пациентов с сепсисом: мультиомиксное эндотипирование и клиническое фенотипирование, позволяющие улучшить возможности таргетной терапии и оптимизировать диагностические и терапевтические подходы.

Поиск информации проводили с использованием баз данных PubMed, по ключевым словам: «sepsis omics», «sepsis endotypes», «sepsis heterogeneity» без языковых ограничений. Из более чем 300 источников для анализа отобрали 120, которые в наибольшей степени соответствовали цели обзора. Из них более 50% были опубликованы в течение последних пяти лет. Критерием исключения источников служило их несоответствие задачам обзора и малая информативность.

В обзоре представили различные категории иммунного ответа, значимость фактора гетерогенности популяции пациентов на терапевтические воздействия, современные взгляды на фенотипирование пациентов с сепсисом. Несмотря на ограничения, связанные с организацией централизованного сбора клинической информации, кластерного анализа большого массива данных, роль геномики, метаболомики и протеомики иммунного ответа при сепсисе в прогнозе и лечении заболевания постепенно становится доминирующей. Установление связей между всеми этими элементами и попытка клинического фенотипирования сепсиса, в том числе с анализом подтипов, по-видимому, в ближайшее время будет определяющим фактором в поиске персонализированных подходов к лечению.

Заключение. В настоящее время общепризнанной целью лечения пациентов с сепсисом является его раннее выявление и начало терапии для предотвращения развития необратимого септического шока и синдрома полиорганной недостаточности. Персонализированная оценка генетического, метаболомного и протеомного профиля пациента представляется интересным и перспективным направлением поиска новых стратегий лечения при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис; омиксные исследования, геномика иммунного ответа; метаболомика иммунного ответа; протеомика иммунного ответа; фенотипы сепсиса

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic, Metabolic, and Proteomic Polymorphisms and Clinical Phenotypes of Sepsis

Victor A. Kovzel^{1,2}, Lyubov A. Davydova^{1,3}, Tatyana A. Lapina¹,
Anastasia A. Semushkina⁴, Alexey I. Gutnikov^{1,3*}

¹ M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskiye gory Str., 119991 Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department,
3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

³ National Medical Research Center, Center for Treatment and Rehabilitation,
3 Ivankovskoe highway, 125367 Moscow, Russia

⁴ Russian University of Medicine, Russian Ministry of Health,
3 Rakhmanovsky per., GSP-4, 127994 Moscow, Russia

Summary

The heterogeneity of sepsis patient populations remains an unresolved issue, hindering the development of effective therapeutic strategies and disease prognostic tools. Classification of diverse sepsis patients by molecular endotypes, together with multi-omics profiling, enables a more personalized treatment approach. Studying the immune response, genomic, metabolomic and proteomic profiles of sepsis patients will enable clinical phenotyping of this diverse population and the development of a precision approach to the diagnosis, prognosis and treatment of sepsis and septic shock.

The aim of the review was to discuss sepsis subtypes as identified by profiling of patient genomic, metabolic, and proteomic data and present the latest approaches addressing the heterogeneity of sepsis patient populations, such as multi-omics endotyping and clinical phenotyping, which may aid in targeted therapy and optimization of diagnosis and therapy. The keywords «sepsis omics», «sepsis endotypes», and «sepsis heterogeneity» were used to search PubMed databases without language restrictions. From over 300 sources, 120 were selected for analysis as being most relevant to the aim of the review. More than half of these were published within the last five years. Criteria for excluding sources were their inconsistency with the aims of the review and their low informativeness.

This review discusses the different types of immune responses, the impact of patient population heterogeneity on therapeutic interventions, and current perspectives on phenotyping sepsis patients. Despite the limitations of centralized collection of clinical information, cluster analysis of large data sets and the role of immune response genomics, metabolomics, and proteomics are beginning to dominate the prognosis and treatment of sepsis. Establishing links between all these elements and attempting clinical phenotyping of sepsis, including subtype analysis, appear to be critical in the search for personalized treatment approaches in the near future.

Conclusion. Currently, the widely accepted goal in sepsis management is early detection and initiation of therapy to prevent the development of irreversible septic shock and multiorgan failure syndrome. Personalized genetic, metabolomic and proteomic profiling of the patient seems to be an intriguing and promising avenue in the search for new treatment strategies in sepsis.

Keywords: *sepsis; omics studies, genomics of the immune response; metabolomics of the immune response; proteomics of the immune response; phenotypes of sepsis*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Сепсис не прогрессирует и не проявляется одинаково у всех пациентов из-за выраженной гетерогенности септических больных, различий патофизиологических и иммунологических реакций.

Гетерогенность — это основная характеристика группы пациентов с сепсисом, и если ее можно подразделить на отдельные группы — фенотипы, то эти фенотипы будут отличаться друг от друга не только патофизиологической характеристикой, лежащей в основе каждого из этих отдельных состояний, но и ответом на терапию.

Очевидными, но не исключительными причинами гетерогенности пациентов являются их специфические характеристики, такие как пол, возраст, раса, сопутствующие заболевания, курение, употребление алкоголя, прием лекарств, ожирение, нутритивный статус, а также топка источника инфекции, характер инфекционного агента, проводимое лечение, характер течения основного патологического процесса, состояния, приводящие к нарушениям в работе врожденного и приобретенного иммунитета: цирроз

печени, рак и аутоиммунные заболевания. Не стоит забывать и о клинической гетерогенности таких пациентов: вариативность типов иммунного и патофизиологического ответа у каждого из них создает базис для огромного разнообразия клинических вариантов течения сепсиса.

В середине XX в., несмотря на появление пенициллина и отсутствия в те годы проблемы антибиотикорезистентности в том виде, в котором мы знакомы с ней сегодня, пациенты с сепсисом продолжали умирать. Многочисленные разрозненные наблюдения тех лет приводили все большее количество исследователей к мысли о том, что основой проблемы являлся не только патоген как таковой, но и (возможно, в большей степени) воспалительная реакция организма пациента, что было созвучно взглядам Ослера. В последующие годы подобный взгляд на патофизиологию сепсиса стал ведущим.

В 1992 г. сепсис был определен как клинический синдром по наличию как инфекции, так и синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), определяемого температурой, частотой сердечных сокращений, частотой дыхания и лейкоцитозом [1]. Данные критерии были

настолько общими, что практически любой пациент с острой респираторной вирусной инфекцией или, например, панкреатитом подпадал под дефиниции сепсиса. Но именно высокая летальность от сепсиса в те годы вынудила научное сообщество действовать подобным образом, чтобы рядовому реаниматологу было легче заподозрить сепсис до развертывания клиники септического шока и поставить своевременный клинический диагноз. Однако низкая специфичность диагностических критериев SIRS привела к тому, что популяция пациентов, отвечающая диагностическим критериям сепсиса, оказалась чрезвычайно велика, что вызывало огромные трудности как в клинической практике, так и в проведении исследований.

В 2001 г. последовало следующее определение сепсиса, которое было практически таким же, как и предыдущее, оно лишь расширило список критериев сепсиса [2]. Несмотря на то, что в 2016 г. последовало очередное определение сепсиса, в котором подчеркивалось, что сепсис — это опасная для жизни органная дисфункция, вызванная нерегулируемой реакцией организма на инфекцию [3], к сожалению, до сих пор очень трудно подробно описать эту реакцию, поскольку у нас нет инструментов объективизации суждений о том, нормально ли регулируется реакция конкретного организма на инфекцию или нет — реакция иммунитета индивидуальна, поэтому зачастую оказывается трудно ответить на вопрос: «Что же считать дисфункцией иммунитета?» Действительно, гетерогенность в этом контексте становится определяющей характеристикой сепсиса [4].

Следовательно, в будущих исследованиях эффективности различных терапевтических вмешательств при сепсисе должно использоваться эндо- и фенотипирование для стратификации пациентов с сепсисом в клинических испытаниях и разработки стратегий лечения, более прецизионно ориентированных на конкретные эндо- и фенотипы сепсиса.

Цель обзора — ознакомление со стратификацией различных эндотипов, полученных с применением омиксных технологий (геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных и др.) и фенотипированием пациентов с сепсисом на основании больших массивов клинических данных.

Поиск литературы проводили в библиографической базе данных PubMed без языковых ограничений. Поисковые запросы связали с темами омиксных исследований и фенотипирования сепсиса по ключевым словам: «sepsis omics», «sepsis endotypes», «sepsis heterogeneity». Для анализа отобрали 120 источников, которые

в наибольшей степени соответствовали основной цели обзора.

Критериями исключения источников являлось их несоответствие цели обзора и малая информативность. В настоящий обзор включили: 6 сравнительных исследований, 3 проспективных когортных исследования, 17 наблюдательных исследований, 51 оригинальное исследование, 6 комментариев, 20 обзоров, 1 мета-анализ и результаты 16 клинических испытаний. Схему отбора источников представили на рис. 1.

Геномика иммунного ответа при сепсисе.

Индивидуальные вариации транскриптома при сепсисе были оценены различными авторами в нескольких крупных когортах, при этом за основу был взят дисфункциональный (иммуносупрессивный) эндотип иммунного ответа организма при сепсисе. Клинические и лабораторные исследования включали такие данные как показатели лейкоцитов периферической крови, полученные в течение первых часов после поступления в отделение интенсивной терапии у пациентов с вероятной инфекцией. В данных исследованиях использовался метод неконтролируемой иерархической кластеризации примерно 25 000 транскриптомных профилей по всему геному (микроматрица экспрессии генов и секвенирование РНК). Эти сложные методы, основанные на больших генетических данных, позволили определить закономерности среди экспрессируемых генов, которые определяют молекулярные подгруппы, представляющие различные патологические состояния без привязки к конкретным клиническим результатам, но которые могут быть связаны с ними. Подобный подход также может определять кластеры, отражающие преморбидное состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания), стадию и тяжесть его заболевания, процент вероятной смертности и генетическую предрасположенность к тяжелому течению сепсиса.

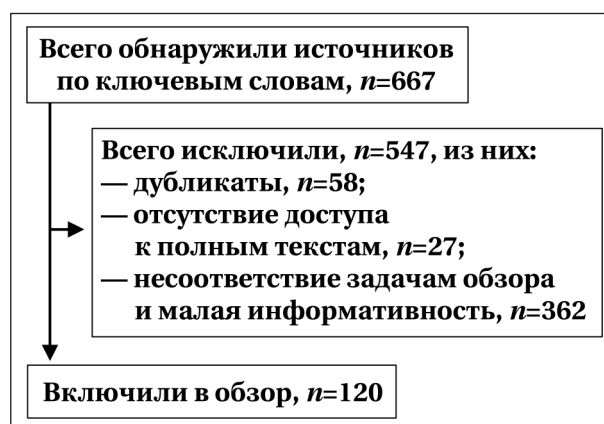


Рис. 1. Блок-схема поиска и выбора статей для включения в обзор.

Одно из первых исследований, в котором использовалась неконтролируемая иерархическая кластеризация для изучения подгрупп пациентов с сепсисом в общей группе пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), было проведено в когорте детей, поступивших в педиатрические ОРИТ в США с септическим шоком [5]. Предпринятая Wong и соавт. попытка разработки клинически осуществимого подхода персонализированной медицины к септическому шоку у детей привела к появлению первого генетического профилирования гетерогенной группы пациентов с септическим шоком. По дифференциальным паттернам полногеномной экспрессии были определены 2 подкласса с помощью специально разработанного показателя экспрессии генов, такой способ типирования пациентов был проанализирован проспективно на отдельной когорте пациентов: из 132 пациентов к эндотипу А отнесли 63 человека, к эндотипу В — 69 человек. Исходно эти 2 подкласса отличались по возрасту и распределению лейкоцитов: пациенты эндотипа А оказались значительно моложе (средний возраст 1,4 года против 4,1 года для подкласса В), при эндотипе А отмечалось также сниженное общее количество лейкоцитов и нейтрофилов, по сравнению с эндотипом В. Клинические фенотипы подклассов также различались: 28-дневная смертность в ОРИТ была значительно выше для эндотипа А (11%, против 4% для эндотипа В), осложненное течение чаще встречалось при эндотипе А (27%, против 11% для эндотипа В) [5]. В одном из предыдущих исследований тех же авторов с использованием общей для обоих исследований выборки пациентов у пациентов группы эндотипа А наблюдалась наибольшая неупорядоченность сигнальных путей иммунной защиты, а именно, отмечалась супрессия ключевых для адаптивной иммунной системы генов, в т. ч. генов путей передачи сигналов глюкокортикоидных рецепторов [6].

В 2016 г. вышла статья, которая обновила взгляд ведущих экспертов в области интенсивной терапии на явления иммунного дисбаланса при сепсисе [7]. Davenport и соавт. провели транскриптомный анализ лейкоцитов периферической крови пациентов при их поступлении в реанимацию. Среди 265 пациентов, госпитализированных в 29 отделений интенсивной терапии в Великобритании в рамках исследования Genomic Advances in Sepsis (GAinS), транскриптомные профили определяли два эндотипа иммунного ответа на сепсис: SRS1 — 41% и SRS2 — 59% [8]. По сравнению с пациентами с SRS2, у пациентов из группы с эндотипом SRS1 была более высокая 14-дневная смертность (22 против 10%). Также SRS1 был связан с относительной

иммуносупрессией, толерантностью к эндотоксинам, истощением Т-клеточного звена иммунитета, подавлением экспрессии лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса II и метаболическими нарушениями (переключение с окислительного фосфорилирования на гликолиз). Из более чем 3000 дифференциально экспрессируемых генов только 7 надежно предсказывали принадлежность к тому или иному эндотипу SRS. Исследовательской группой Davenport было выдвинуто предположение, что в будущих исследованиях пациенты с проспективно определенным эндотипом SRS1 могут получить пользу от терапии, направленной на повышение выраженности провоспалительного ответа при сепсисе. Этот аналитический подход впоследствии был воспроизведен теми же исследователями для изучения паттернов экспрессии генов у 117 больных с каловым перитонитом (FP) [9]. Снова были выделены две отдельные группы: SRS1(FP) — 46% и SRS2(FP) — 54%, причем пациенты в группе SRS1(FP) также имели более высокую 14-дневную смертность (19% против 4%). Полученные данные коррелировали с показателями в группах SRS, выявленными в предыдущем исследовании, включавшем пациентов с сепсисом вследствие внебольничной пневмонии [8], что дополнительно свидетельствовало об увеличении толерантности к ЛПС в группе пациентов с SRS1(FP). Из более чем 1000 экспрессируемых генов был получен более простой набор (на этот раз из 6 генов), предсказывающий принадлежность к тому или иному эндотипу SRS(FP). Следует отметить, что паттерны экспрессии генов SRS, отличающие «иммуносупрессивный» эндотип SRS1/SRS1(FP) во взрослой группе, не совпадали с аналогичными паттернами «иммуносупрессивного» эндотипа А в популяции детей [5]).

В ряде других исследований было показано, что более 80% транскриптомного ответа при сепсисе не зависит от источника и/или возбудителя основной инфекции [9, 10]. Более того, эти паттерны имеют сходство с теми, которые наблюдаются у пациентов, перенесших травму, получивших ожоги [11], а также у пациентов, находящихся в критическом состоянии, сопровождаемым респираторным дистресс-синдромом неинфекционного генеза [12].

В проспективном обсервационном когортном исследовании у 306 пациентов, поступивших в 2 отделения интенсивной терапии в Нидерландах в рамках проекта «Молекулярная диагностика и стратификация риска сепсиса» (MARS) в период с 1 января 2011 г. по 20 июля 2012 г. (когорты открытия и первой валидации), и пациентов, госпитализированных с сепсисом из-за внебольничной пневмонии в 29 отделений

интенсивной терапии в Великобритании (вторая когорта валидации), были сгенерированы полногеномные профили экспрессии генов крови из образцов, взятых у них при поступлении [13]. Полученные данные были проанализированы с помощью неконтролируемой консенсусной кластеризации и программ машинного обучения. Были идентифицированы 4 молекулярных эндотипа, связанных с 28-дневной летальностью ($p = 0,022$): на 28-й день летальность была самой высокой в группе Mars1 — 39%, по сравнению с 22% в группе Mars2, 23 % в группе Mars3 и 33% в группе Mars4 [13].

Эндотип Mars1 характеризовался выраженным снижением экспрессии генов, соответствующих ключевым функциям врожденных и адаптивных иммунных клеток, таких как Toll-подобный рецептор, включая передачу сигналов ядерного фактора κB (NF κB 1), презентацию антигена и передачу сигналов Т-клеточного рецептора, одновременно с повышением экспрессии генов-триггеров специфических метаболических путей, которые включали пути биосинтеза гема. Эндотип Mars2 характеризовался повышенной экспрессией генов, участвующих в распознавании образов, реализации эффектов цитокинов, стимуляции роста и подвижности клеток, включая NF- κB , IL-6, индуцируемую синтазу оксида азота и передачу сигналов N-формилметионилпептида. Эндотип Mars4 также был связан с повышенной экспрессией генов, участвующих в распознавании образов и цитокиновых взаимодействиях, особенно в передаче сигналов интерферона, RIG1-подобных рецепторов и передаче сигналов TREM1. Эндотип Mars3 был преимущественно связан с повышенной экспрессией генов адаптивного иммунного пути, включая Т-хелперные клетки, NK-клетки, пути передачи сигналов IL-4 и В-клеток. Биомаркерами данного эндотипа были выбраны комбинации генов *AHNAK* и *PDCD10* [13]. Чтобы облегчить возможное клиническое использование, для каждого эндотипа были выбраны биомаркеры; *BPGM* и *TAP2* достоверно идентифицировали пациентов с эндотипом Mars1, *GADD45A* и *PCGF5* — Mars2, *IFIT5* и *GLTSCR2* — Mars4 [13]. Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы установить эндотипы пациентов с сепсисом и оценить различия клинических признаков и исходов выживаемости при различных эндотипах. В процессе исследования были установлены также биомаркеры-кандидаты для дальнейшей идентификации установленных эндотипов сепсиса в клинической практике [13].

В последнее время удешевление технологий WES (whole exome sequencing — полноэкзомное секвенирование) сделало геномные исследо-

вания более доступными. В ходе одного из таких исследований была выдвинута гипотеза о том, что определенные вариации в определенных генах, участвующих в патогенезе таких синдромов, как MAS (macrophage activation syndrome — синдром активации макрофагов) и aHUS (atypical hemolytic uremic syndrome — атипичный гемолитико-уремический синдром), будут более распространены у пациентов с сепсисом, проявляющимся выраженным воспалением. Используя ферритин (> 7000 нг/мл) в качестве скринингового показателя, исследователи провели WES на 6 пациентах [14]. Все пациенты унаследовали, как минимум, один патологический (или вероятно патологический) вариант генома, ранее описанный в литературе, в качестве причинного фактора наследственных иммунологических заболеваний. Например, 3 из 6 пациентов имели вариант *UNC13D*, при котором мутации гена приводят к аномальной дегрануляции клеток-натуральных киллеров (NK) и к их аномальной цитолитической активности. Аутосомно-рецессивное наследование этого варианта вызывает семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 3 типа. Три пациента имели ряд мутаций генов пути комплемента, характерных для aHUS — две мутации в генах *CD46*, одну в *C3*, одну в *CFHR5* — все они были обусловлены заменой нуклеотида [14].

Среди субпопуляций гранулоцитов и лимфоцитов присутствуют различные паттерны экспрессии генов, которые представляют специализированную функцию каждой из этих иммунных клеток [15]. Поскольку профиль транскриптома зависит от типа иммунокомпетентных клеток, возможно, что паттерны экспрессии генов отражают разные популяции лейкоцитов, а не внутриклеточные различия в экспрессии генов. Эти результаты также требуют проверки в больших когортах, охватывающих разные страны, поскольку различия в этническом происхождении являются мощной детерминантой экспрессии генов [16].

В настоящее время для определения прогностической ценности при сепсисе также активно изучаются некодирующие РНК (нкРНК) и микроРНК. Молекулы нкРНК — это относительно большие регуляторные рибонуклеотиды, транскрибируемые с ДНК, но не транслируемые в белки. Молекулы микроРНК/miR представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, которые участвуют в регуляции посттранскрипционной экспрессии генов. В исследовании X. Huang и соавт. lnc-MALAT1 (длинный некодирующий транскрипт 1 аденокарциномы легких, связанный с метастазами) и miR-125a, были увеличены у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми людьми из

контрольной группы и положительно коррелировали у умерших пациентов с показателями APACHE-II и SOFA, а также креатинином сыворотки крови [17, 18].

Концентрация циркулирующей внеклеточной ДНК (вкДНК) тоже может быть прогностическим биомаркером. Так, В. М. Писарев и соавт. показали, что повышенное содержание вкДНК в плазме крови пациентов с сепсисом было связано с 30-дневной летальностью [19]. В свою очередь, вкДНК является лигандом одного из toll-подобных рецепторов — TLR9. Авторы выявили, что наибольшее содержание вкДНК, по сравнению с другими генотипами, было у пациентов с генотипом *TLR9* CC, при этом известно, что генетический вариант *TLR9* (аллель С однонуклеотидного полиморфизма s352162) ассоциировался с развитием полиорганной недостаточности и повышенной продукцией TNF- α [19, 20]. Одновременное использование таких маркеров, как вкДНК и генетический маркер *TLR9* наиболее информативно предсказывает летальный исход пациентов в ОРИТ [19]. Таким образом, в будущем возможна разработка таргетной терапии с использованием ингибиторов рецептора TLR9 в качестве одного из персонализированных подходов к лечению.

В 2020 г. опубликованы результаты российского проспективного исследования о прогностическом потенциале аквапорина AQP5 в качестве биомаркера течения и исхода сепсиса [21]. Среди всех пациентов в ОРИТ наибольшая частота генотипа AQP5 была при гомозиготном варианте AA. Среди пациентов с сепсисом тенденция лучшей выживаемости отмечена у пациентов с генотипами AQP5 AC, CC по сравнению с вариантом AA. При не абдоминальном сепсисе летальность, однако, не зависела от однонуклеотидной замены (AQP5). Выживаемость пациентов с различными генотипами значимо различалась только у пациентов с абдоминальным сепсисом: среди пациентов с генотипом AQP5 AA летальность была выше, чем у пациентов с генотипами AC и CC. Авторы сделали вывод, что наличие аллели С определяло благоприятный исход в случае абдоминального сепсиса [21]. Результаты другого российского исследования о связи тяжести течения сепсиса и прогностической значимости генетического варианта аквапорина 4 (AQP4) были опубликованы в 2023 г. [22]. В исследовании участвовали пациенты трех отделений реанимации. Наибольшее число среди всех пациентов составляли носители генетического варианта GG AQP4, гомозиготных носителей минорного аллеля Т было меньше. У пациентов с генетическими вариантами GT, TT частота септического шока была значительно ниже, чем у пациентов с ге-

нотипом GG [22]. Интересно, что при дальнейшем сравнении частоты септического шока у пациентов различных ОРИТ, выяснилось, что для пациентов ОРИТ-1 протективный эффект наличия аллеля Т оказался статистически незначимым, в отличие от пациентов ОРИТ-2 и ОРИТ-3, которые отличались большей частотой коморбидных состояний и большей оценкой по шкале SOFA при поступлении [22]. Таким образом, присутствие аллеля Т в 3'-области гена *AQP4* обладало протективным значением только в группе пациентов с выраженной полиорганной недостаточностью и тяжелыми сопутствующими заболеваниями и было ассоциировано у них с более благоприятным течением сепсиса.

В 2021 г. было проведено российское исследование, оценивающее вклад полиморфизма гена рецептора 1 ангиотензина II (AGTR1) и исход у пациентов с сепсисом и различными коморбидными состояниями [23]. В исследованной когорте пациентов результаты оценки по шкалам CIRS и Charlson были значимо связаны с летальностью при сепсисе. Наибольшее число среди всех пациентов было представлено гомозиготами с генотипом TT *AGTR1*, наименьшее — с генотипом AA *AGTR1*.

Значимых различий коморбидности среди пациентов с различными генотипами *AGTR1* выявлено не было. При различных вариантах *AGTR1* также не было значимых различий летальности, однако пациенты с генетическим вариантом TT демонстрировали меньшую частоту развития септического шока. У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями большая летальность была выявлена среди носителей вариантов TA, AA (16 из 16 случаев), в отличие от носителей варианта TT (25 исходов из 33 случаев) [23]. При варианте TA, AA отмечалась также большая частота развития септического шока. Течение и исход сепсиса у пациентов с сахарным диабетом второго типа зависели от наличия генотипа *AGTR1*: летальность была значительно ниже при варианте TT, чем при варианте TA, AA. При объединении пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом в одну группу, летальность у носителей генетического варианта TT составила 69%, а у носителей аллели А — 96% [23]. Обнаруженная связь полиморфизма *AGTR1* с течением и исходом заболевания у септических пациентов в ОРИТ с тяжелыми сопутствующими состояниями может стать важным прогностическим инструментом в будущем.

Приведенные исследования предоставляют доказательства существования различных категорий иммунного ответа организма на инфекцию в условиях сепсиса и потенциальных терапевтических мишеней, при дифференци-

альном подходе к интерпретации клинической картины сепсиса в зависимости от тех или иных экспрессируемых молекулярных путей, которые различают эндотипы иммунного ответа у разных пациентов [5, 8–13, 15, 16, 24]. Кроме того, в каждом из приведенных исследований предлагалось потенциальное «уменьшение размера» многомерных данных анализа полногеномной экспрессии в управляемые прогностические кластеры, которые можно было бы включить в более простой тест, применимый по месту оказания медицинской помощи, тем самым упрощая перенос результатов представленных фундаментальных исследований на реальную клиническую практику.

Метабомика иммунного ответа при сепсисе. Эпигенетическая регуляция функции генов была идентифицирована как важный механизм, регулирующий функцию миелоидных клеток у пациентов с сепсисом. Транскрипционная регуляция происходит путем организации локусов генов на хроматине в транскрипционно активные или «молчащие» состояния [25]. Транскрипционно активный эухроматин доступен транскрипционным факторам и полимеразам, тогда как транскрипционно «молчащий» гетерохроматин недоступен, что приводит к ингибированию транскрипции генов. Несколько типов модификации гистонов, включая ацетилирование, метилирование, убиквитилирование и фосфорилирование, влияют на состояние активации хроматина. Таким образом, различные клеточные метаболиты функционируют как кофакторы для эпигенетических ферментов, которые, в свою очередь, индуцируют модификации хроматина и ДНК, модулируют транскрипцию генов и приводят к различным функциональным программам при сепсисе: либо к иммунопараличу, либо к чрезмерному воспалению [26–29]. Конкретным примером такой эпигенетической регуляции может служить эффект Варбурга — сдвиг от окислительного фосфорилирования к гликолизу, который приводит к накоплению сукцината, что, в свою очередь, имеет решающее значение для повышения стабильности индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF1 α) — транскрипционного фактора, повышающего транскрипцию IL1b (который кодирует IL-1 β) [27].

Наконец, наравне с вышеописанными иммунными, генетическими и клеточными путями регуляции, существует еще ряд механизмов, которые оказывают влияние на всю систему воспалительного ответа при сепсисе. Это воспаление (которое влечет за собой передачу периферического сенсорного сигнала через афферентный блуждающий нерв к стволу мозга, стимуляцию эфферентного блуждающего нерва

и последующую активацию селезеночного нерва в чревном сплетении, что приводит к высвобождению норадреналина в селезенке и секреции ацетилхолина субпопуляцией CD4+ Т-лимфоцитов [30], далее ацетилхолин ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов макрофагами) и сдвиг кислотно-основного состояния внутренних сред организма в сторону ацидоза [31].

Метаболические профили пациентов с сепсисом были получены в нескольких исследованиях. D. Schmerler и соавт. использовали целевую метаболомику для выявления молекул, которые могли бы дифференцировать сепсис от неинфекционного SIRS. При помощи жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ЖХ-МС) ими было изучено 186 метаболитов, включая ацилкарнитины, аминокислоты, биогенные амины, глицерофосфолипиды, сфинголипиды и углеводы, которые были определены у 74 пациентов с SIRS и 69 пациентов с сепсисом. В данном исследовании было установлено, что активность ацилкарнитина и глицерофосфолипида достоверно различается у пациентов с сепсисом по сравнению с пациентами с SIRS. Используя эти два маркера, исследователи смогли правильно идентифицировать SIRS и сепсис у 80% пациентов [32].

В другом исследовании были установлены различия между метаболитическими профилями здоровых людей, пациентов с SIRS и пациентов с сепсисом. Пациенты с сепсисом имели значительно более низкие концентрации дегидрата лактитола и S-фенил-D-цистеина и более высокие — S-(3-метилбутаноил)-дигидролипоамида-E и N-нонаноилглицина, по сравнению с пациентами с SIRS. Это исследование также показало, что 2-фенилацетамид, диметилизин, глицерилфосфорилэтаноламин и D-цистеин связаны с тяжестью проявлений сепсиса. Кроме того, профили пациентов с сепсисом за 48 ч до смерти иллюстрировали явное состояние метаболитических нарушений, содержание таких метаболитов как S-(3-метилбутаноил)дигидролипоамид-E, фосфатидилглицерин, глицерофосфохолин и S-сукцинилглутатион было значительно снижено ($p < 0,05$) [33].

Отдельно необходимо остановиться на описании роли микробиоты кишечника, которая, как считалось ранее, может влиять на системные иммунные реакции посредством транслокации микробных компонентов из кишечника в кровотоки. Работы Н. В. Белобородовой и соавт. расширяют наши представления о роли микробиоты кишечника в норме и при патологии, в т. ч. при сепсисе [34–37]. Существует ряд микробных метаболитов, способных регулировать ответ организма на инфекцию при сепсисе. Так,

были определены гидроксированные ароматические микробные метаболиты, доминирующие в метаболическом профиле фенольных метаболитов сыворотки крови у больных сепсисом, — данные метаболиты способны влиять на функциональное состояние нейтрофилов, подавляя их активность, что, в свою очередь, может играть существенную роль в развитии иммуносупрессии.

Вышеописанные механизмы регуляции являются не только следствием запущенных со стороны иммунной системы (в соответствии с индивидуальными особенностями) генетической и клеточной регуляции реакций на инфекционный агент, но и факторами, которые сами способны оказывать значимое влияние на эти реакции.

Протеомика иммунного ответа при сепсисе. Более устойчивым и более осуществимым по сравнению с генетическим или метаболомным профилированием пациентов методом биологического типирования пациентов с сепсисом является количественная оценка белков в различных биологических образцах (протеомное исследование). Методология исследования каждого биологического образца имеет свои преимущества и недостатки. Плазма и сыворотка крови являются самыми доступными образцами для оценки в клинике. Так, уже накоплен внушительный массив информации по результатам исследований, в которых предпринимались попытки классифицировать сепсис с использованием их анализа [38–50].

Заслуживающий внимания метод, который может предложить новый способ распределения гетерогенной группы септических пациентов, заключается в объединении молекулярных и белковых биомаркеров для прогнозирования исхода у пациентов с септическим шоком. Такой подход был реализован для стратификации риска септического шока у детей с использованием ранее утвержденной оценки риска, состоящей из 5 биомаркеров белков плазмы (PERSevere) [40] и их комбинации с 4 генами: *DDIT4*, *HAL*, *PRC1*, и *ZWINT*, напрямую связанных с *TP53*, которые, вероятно, связаны с негативными исходами [41]. Отмечено улучшение показателей оценки риска 28-дневной летальности. Биомаркеры плазмы были связаны с дисфункциональным воспалением и клеточным повреждением, тогда как гены были связаны с белком p53 — фактором транскрипции, функционирующим как супрессор опухоли: активируясь при накоплении повреждений ДНК он останавливает клеточный цикл или запускает апоптоз при необратимом повреждении клеток.

Первый протеомный анализ сыворотки крови пациентов с сепсисом и септическим шо-

ком был выполнен А. Kalenka и соавт. [42]. Они сравнили протеомные профили выживших и не выживших пациентов с сепсисом. Цель данного исследования состояла в выяснении потенциальных ранних различий состава сыворотки крови между выжившими и не выжившими на 28-й день. В ходе данного исследования им удалось идентифицировать несколько дифференциально экспрессируемых белков (сегмент Bb фактора комплемента В, α -1-В-гликопротеин и кластерин) [42]. Сегмент Bb фактора В, член альтернативного пути системы комплемента, обеспечивает первую линию защиты от инфекции. Фактор В необходим для инициации этого пути и является кофактором антителонезависимой моноцитарно-опосредованной цитотоксичности, а также ответственен за усиление адгезивных свойств макрофагов и активацию плазминогена [51, 52].

У выживших обнаружилась более выраженная активность белков, участвующих в этом пути. α -1-В-гликопротеин является членом суперсемейства иммуноглобулинов и известным белком плазмы, в то время как его биологическая функция до сих пор не изучена в полной степени. α -1-В-гликопротеин был повышен у пациентов с летальным исходом в большей степени. Гаптоглобин, белок острой фазы, обладающий молекулярной гетерогенностью, обусловленной генетическим полиморфизмом, повышается при воспалении, инфекции и раке и в настоящее время рассматривается как биомаркер различных заболеваний [53, 54]. Есть два общих аллеля гаптоглобина: Hр1 и Hр2. Лица, гомозиготные по Hр1 или Hр2, экспрессируют Hр типа 1–1 или типа 2–2 соответственно, тогда как гетерозиготы экспрессируют Hр типа 2–1 [55]. Показано, что Hр1–1 является более эффективным антиоксидантом по сравнению с Hр типа 2–2 [56].

В одном из исследований изучалось влияние гаптоглобина, выделенного у здоровых людей с фенотипом Hр1-1, на выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ЛПС-индуцированными моноцитами. В моделях *in vitro* гаптоглобин ингибировал высвобождение TNF- α , IL-10 и IL-12 из человеческих моноцитов, стимулированных ЛПС, не оказывая существенного эффекта на продукцию IL-6 или IL-8. В моделях *in vivo* гаптоглобин показывал выраженный антиэндотоксический эффект.

Авторы предполагают, что гаптоглобин можно рассматривать как селективный модулятор воспаления, который предотвращает избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, ингибирование высвобождения IL-12 они рассматривают как формирование благоприятной среды для преобладания Т хелперов

2 типа, с учетом уже отмеченного антиэтоксического эффекта гаптоглобин может использоваться как противовоспалительное средство [57]. У выживших была выявлена более выраженная регуляция гаптоглобина, связанная, возможно, с более компетентной иммунной реакцией. Активность другого гликопротеина, кластерина, была также повышена у выживших и зависела от определенных факторов экспрессии (26,5 и 14,9) [42]. Преобладающая гипотеза о функциональной роли кластерина заключается в том, что он участвует в клеточном клиренсе токсических веществ благодаря своей способности связываться с развернутыми белками, клеточным «мусором» и иммунными комплексами [58].

В проспективном обсервационном исследовании М. S. Raju и соавт. были проанализированы изменения протеома сыворотки крови от ранних до поздних стадий у выживших после сепсиса по сравнению с теми, кто не выжил [43]. В ходе исследования были выявлены различия по содержанию гаптоглобина (Hr), транстиретина (TTR), оросомукоидного гликопротеина 1/ α 1 кислой кислоты (ORM1), α 1-антитрипсина (A1AT), сывороточный амилоид А (SAA) и S100A9 демонстрировали дифференциальные паттерны экспрессии между выжившими и не выжившими, особенно на ранних стадиях сепсиса. Таким образом, в данном исследовании было продемонстрировано значимое различие протеома выживших и не выживших пациентов при сепсисе, при этом было показано, что причиной смерти может являться дисрегуляция воспалительный процесс [43].

В другом исследовании N. K. Sharma и соавт. определили протеомные профили пациентов с сепсисом, возникшем на фоне внебольничной пневмонии. Их сравнивали с аналогичными профилями здоровых добровольцев соответствующего возраста и пола. Биоинформатический анализ дифференциально экспрессируемых белков показал, что у пациентов с сепсисом были изменены белки, связанные с цитоскелетом и подвижностью клеток, липидным обменом и иммунным ответом, а также другими сопряженными процессами [44].

Исследование протеомики плазмы у пациентов с сепсисом на фоне внутрибольничной пневмонии показало, что нарушение липидного обмена является важным изменением у пациентов с сепсисом. Наблюдалось снижение экспрессии PON1 и аполипопротеинов (ApoA1, ApoC и ApoE), ассоциированных с ЛПВП, и увеличение экспрессии Hr и SAA1/SAA2. Валидационное исследование показало, что концентрации общего холестерина плазмы, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, холестерина, не относящегося к

ЛПВП, аполипопротеинов ApoA1 и ApoB100, а также PON1 были снижены у пациентов с внутрибольничной пневмонией. Эти результаты аналогичны изменениям у пациентов с сепсисом на фоне внебольничной пневмонии и согласуются с литературными данными, подчеркивающими важную роль липидного обмена в патогенезе сепсиса [45].

L. Su и соавт. по протеомному анализу мочи идентифицировали 34 дифференциально экспрессируемых белка с помощью мечения iTRAQ (isobaric tags for relative and absolute quantitation — изобарические метки для относительного и абсолютного количественного анализа) и 2D-LC-MS/MS (Two-Dimensional Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry — двумерная жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия) мочи пациентов с сепсисом и SIRS. Анализы GO (Gene Ontology functions — функции геной онтологии) и KEGG (the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes — Киотская энциклопедия генов и геномов) показали, что эти дифференциально экспрессируемые белки участвуют в воспалительных, иммунных процессах и процессах формирования цитоскелета. Среди них были отобраны 5 специфических белков сетью белок-белкового взаимодействия: кадгерин 1 (принимает участие в активных изменениях цитоскелета), Hr (противовоспалительное действие), компонент 3, SERPINA1 (противовоспалительное действие) и церулоплазмин (антиоксидантная и противовоспалительная защита) [46].

Эта же группа ученых опубликовала результаты другого исследования, в котором протеомный и биоинформатический анализ мочи пациентов с сепсисом с различными прогнозами (выжившими и не выжившими) показал, что 5 белков были повышены (SELENBP-1, HSPG-2, A-1-BG, HPR и LCN) и 2 белка были понижены (LAMP-1 и DPP-4) в группе пациентов с сепсисом, которые не выжили. Три дифференциально экспрессируемых белка (LAMP-1, SBP-1 и HSPG-2), о которых не сообщалось, были валидированы с помощью иммуноблоттинга. У не выживших пациентов с сепсисом экспрессия LAMP-1 была значительно снижена, в то время как экспрессия SBP-1 и HSPG-2 не различалась в группах выживших и не выживших; таким образом, измерение LAMP-1 в моче может использоваться для определения прогноза при сепсисе [47].

Реакция свертывания крови, индуцированная воспалением, в свою очередь, усиливает воспаление, таким образом образуя сеть положительной обратной связи [59]. Нейтрофилы, моноциты, макрофаги, тромбоциты и другие клетки-участники воспаления играют важную роль в развитии сепсиса. Тромбоциты являются

энуклеированными обломками клеток, поэтому протеомика может быть применена для выявления изменений в белках тромбоцитов при сепсисе. J. Liu и соавт. применили 2-DE (2D electrophoresis — двумерный электрофорез) и MALDI-TOF-MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry — лазерную десорбцию/ионизацию с матрицей, время-пролетную масс-спектрометрию) для идентификации дифференциально экспрессируемых белков, полученных из тромбоцитов, у пациентов с сепсисом и у здоровых людей из контрольной группы. Это исследование показало, что у пациентов с сепсисом повышена экспрессия пяти белков тромбоцитов: EFCAB7 (связывание ионов кальция), актин (цитоскелет), IL-1 β (цитокин), GPIX (мембранный рецептор) и GPIIb (интегрин). Эти пять белков участвуют в воспалительной реакции и активации коагуляции, что подчеркивает важную роль тромбоцитов в воспалении и коагуляции, вызванных сепсисом [48].

H. Zhang и соавт. применили количественный протеомный анализ iTRAQ для изучения изменений в протеоме мембран моноцитов до и после воздействия ЛПС на моноциты. Всего был идентифицирован 1651 белок, из которых 53,6% составляли мембранные белки, и субклеточный анализ этих белков показал, что более 90% их них в составе митохондриальной мембраны были значительно подавлены. Этот результат демонстрирует, что митохондрии могут быть основной мишенью бактериальной инфекции при сепсисе [49].

P. M. de Azambuja Rodrigues и соавт. применили ЖХ-МС/МС для идентификации моноцитарных белков у пациентов с септическим шоком. Пониженная регуляция белков при сепсисе была вовлечена в окислительное фосфорилирование и цикл Кребса (ATP5C1, DLST, ETFB, NDUFA11, NDUFA2, NDUFS7, NDUFS8, PDK3, PDP1, PDPR, RXRA, SUCLG2, TACO1 и UQCRCQ), β -окисление жирных кислот (ACADM, DECR1, PCCA и PCCB), связанный с ними сигнальный путь интерферона (EIF2AK2, EIF4A3, EIF4E2, HLA-DPA1, HLA-DQA2, HLA-DRA, HLA-DRB1, IFIT1, MX1, NUP35, OAS3, PSMB8, и UBE2L6) и путь презентации антигена MHC II (CD74, CTSH, DCTN3, DYNC1LI2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DPA1, HLA-DQA2, HLA-DRA, HLA-DRB1, KIF2A и OSBPL1A). Отмечалась повышенная концентрация белков, связанных с гликолитическим метаболизмом (ферменты PGK1, ALDOA, ALDOC, GADPH, PKLR GPI и LDHA). Результаты данного протеомного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с септическим шоком наблюдаются значительные нарушения энергетического метаболизма моноцитов [50].

В серии аутопсий головного мозга умерших пациентов с сепсисом было показано, что отсутствие экспрессии окклюдина в эндотелии микрососудистого мозгового русла было связано с более тяжелым течением заболевания. Окклюдин — это один из важнейших интегральных белков плотных контактов эндотелиоцитов. В исследовании K. Erikson и соавт. эндотоксин и провоспалительные цитокины приводили к значительному снижению экспрессии окклюдина *in vitro* в эндотелии сосудов на модели мозга человека [60]. Так, анализ концентрации окклюдина в крови может стать перспективным биомаркером-предиктором повреждения ГЭБ при сепсисе [18].

В настоящее время также исследуется роль различных рецепторов-кластеров дифференцировки в качестве прогностических биомаркеров. Так, в исследовании W.-P. Yin и соавт. pCD64 в комбинации с оценкой по шкале SOFA лучше предсказывал 28-смертность, чем комбинация измерения прокальцитонина и оценки по шкале SOFA [61]. С развитием недостаточности различных органов также тесно связано содержание резистина и миелопероксидазы (MPO). Так, в исследовании A. Bonaventura и соавт. было показано, что повышенные с первого дня концентрации резистина и MPO в плазме крови при сепсисе были связаны с развитием органной дисфункции *de novo*, однако лишь повышение MPO с первого дня обладало предиктивной способностью в отношении 90-дневной летальности при сепсисе [62]. О прогностической значимости некоторых растворимых рецепторов сообщают исследования C. Cao и B. J. Anderson с соавт. Так, по данным мета-анализа 2418 пациентов Cao и соавт. оказалось, что сывороточный уровень sTREM-1 (растворимая форма триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках типа 1) демонстрировал лишь умеренную специфичность при определении пациентов с сепсисом, однако в сочетании с различными клиническими показателями он обладал большей предиктивной силой в отношении летальности при сепсисе по сравнению с использованием только клинических показателей [63,64]. В многоцентровом проспективном когортном исследовании B. J. Anderson и соавт. концентрация sTNFR1 (растворимого рецептора фактора некроза опухоли типа 1) > 8861 пг/мл предсказывала 30-дневную летальность [65].

В 2022 г. впервые исследовались профили молекулярной динамики сывороточных экзосом и их возможная роль в развитии сепсиса [66]. Проведенный мультиомиксный анализ показал, что циркулирующие экзосомы в сыворотке пациентов с сепсисом тесно связаны с развитием «цитокинового шторма». Так, мРНК (матричные

РНК) в сывороточных экзосомах сепсиса были ассоциированы с синтезом и секрецией цитокинов. Предварительное введение сывороточных экзосом мышам с сепсисом, значительно снижало экспрессию мРНК TNF- α и IL-6 сразу в нескольких органах, что защищало их от повреждения. Это дополнило выводы предыдущего исследования авторов, в котором введение выделенных из сыворотки ЛПС-индуцированных мышей экзосом CLP-мышам (септическая модель — прокол и лигирование слепой кишки) существенно снижало воспаление и способствовало их выживаемости [67]. Кроме того, экзосомы пациентов с сепсисом были связаны с каскадами комплемента и коагуляции, причем были обнаружены белки как классического, так и альтернативного пути комплемента [66]. В данном исследовании также была продемонстрирована роль сывороточных экзосом в модуляции иммунного ответа при сепсисе через регуляцию метаболизма некоторых витаминов.

В отношении повышения проницаемости кишечника при сепсисе, результаты ряда исследований говорят о повышении зонулина, I-FABP (интестинального белка, связывающего жирные кислоты) и D-изомера молочной кислоты [68, 69].

В совокупности метаболомный и протеомный подход к проблеме сепсиса предлагает правдоподобное описание биологических путей, приводящих к неблагоприятному исходу.

Клиническое фенотипирование сепсиса. Для того, чтобы выявить конкретные группы пациентов, которые могли бы реагировать на конкретные вмешательства, абсолютно необходима идентификация клинических фенотипов. Существуют различные подходы к фенотипированию пациентов с сепсисом в реанимации: фенотипирование на основании различных температурных трендов [70–85], гемодинамическое фенотипирование [86–90], фенотипирование на основании ответа на инфузионную терапию (при септическом шоке) [91–95], фенотипирование на основании различных исходов в ОРИТ (благоприятный или летальный исход) [96–101], фенотипирование на основании особенностей полиорганной дисфункции [91, 102–109], в том числе с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения. Рассмотрим подробнее результаты наиболее значимых из приведенных выше исследований.

Несколько последних лет предпринимаются попытки фенотипирования сепсиса на основании показателей температуры тела. Ряд работ по данной теме показывает, что гипотермия (или отсутствие лихорадки) у пациентов с сепсисом независимо связана с более высокой летальностью [70, 72, 73]. В мета-анализе 2017 г.

сформулирован вывод о том, что наличие лихорадки является фактором, снижающим летальность у пациентов с сепсисом по сравнению с нормотермией [71]. Российское ретроспективное исследование показало, что гипотермия у пациентов с сепсисом была ассоциирована с более выраженной артериальной гипотензией, ацидозом и повышением МНО [85]. Таким образом, логическим было бы предположение, что применение терапевтической гипертермии у пациентов с гипотермией способствует увеличению выживаемости при сепсисе. Существует ряд клинических исследований, в которых была продемонстрирована связь между лучшим прогнозом и согреванием пациентов с гипотермией при сепсисе [83, 84]. Однако у исследования А. М. Drewry и соавт. [83] есть значительное ограничение, которое делает невозможным слепой перенос сформированных на основании представленных ими результатов рекомендаций по применению терапевтической гипертермии в рутинную клиническую практику, а именно тот факт, что почти вдвое большее количество пациентов в группе, где применялась гипертермия, имело положительные результаты посева на чувствительность к назначенным эмпирически антибиотикам. На это указывают Р. М. Honoge и соавт. в своем письме в редакцию журнала *Critical Care Medicine* [110].

Прежде, чем представить результаты следующих работ, посвященных теме фенотипирования сепсиса, необходимо сказать пару слов о том, что из себя представляет машинное обучение и кластерный анализ, который составляет методологическую основу многих из этих исследований. В последние годы искусственный интеллект все чаще используется в медицине. Основная идея использования искусственного интеллекта (применительно к машинному обучению в области биомедицины) заключается в том, что информационная система обучается на огромных массивах данных (клинических, лабораторных, инструментальных и др.), распознавать и вычленять определенные закономерности, что позволяет в дальнейшем их группировать и анализировать. Это следующий шаг работы «машины» с данными — кластерный анализ. Кластерный анализ может количественно оценить сходство между пациентами в общей гетерогенной популяции. Так, при применении данного метода образуются группы пациентов, и эти группы (являющиеся по своей сути различными фенотипами), не основываются ни на каких априорных гипотезах [111]. Обратной стороной кластерного анализа является отсутствие возможности определения оптимального количества кластеров данных. Метод группового моделирования представляет собой расширение

кластерного анализа и используется для выявления групп среди пациентов, которые имеют схожие тренды в отношении конкретной интересующей переменной [112].

В исследовании S. V. Bhavani и соавт. в ходе группового моделирования, которое производилось для выявления субфенотипов сепсиса на основе анализа графиков температурных трендов, было определено 4 специфических субфенотипа: нормотемический, гипертотемический («гипертермический, медленно разрешающийся»), гиповоспалительный («гипотермический») и хорошо сбалансированный воспалительный субфенотип («гипертермический, быстро разрешающийся») сепсиса с самым низким уровнем летальности [74]. Та же группа исследователей подтвердила свои результаты в другом ретроспективном исследовании, где у пациентов с COVID-19 также было выявлено четыре фенотипа, сходных с сепсисом [78].

Особенности гемодинамики при сепсисе и септическом шоке, как показывают исследования последних лет, также могут помочь в решении проблемы клинической гетерогенности популяции пациентов с сепсисом. Введение в рутинную практику ОРИТ постоянного мониторинга гемодинамики сделало возможным определение различных фенотипов на основании анализа гемодинамических профилей этих пациентов.

В исследовании R. M. Nowak и соавт. на основании кластерного анализа данных инвазивного мониторинга гемодинамики 127 пациентов были определены 3 фенотипа с различными гемодинамическими профилями: фенотип I (56,7%) с высоким CI (cardiac index — сердечный индекс) и нормальным SVRI (systemic vascular resistance index — индекс системного сосудистого сопротивления), фенотип II (39,4%) с низким CI и повышенным SVRI и фенотип III (3,9%) с очень низким CI и очень высоким SVRI. Все 3 фенотипа значительно отличались друг от друга с точки зрения 30-дневной летальности: 5,6% летальных исходов у пациентов, отнесенных к фенотипу I и 20% летальных исходов у пациентов, отнесенных к фенотипам II и III [86].

J.-L. Zhu и соавт. путем анализа трендов изменения САД (систолического артериального давления) более 3 тысяч пациентов с сепсисом, поступивших в ОРИТ, пришли к выводу о наличии 7 различных фенотипов [90]. Так, самая низкая летальность была отмечена среди пациентов с фенотипом-3, при этом авторы предлагают рассмотреть тренд САД фенотипа-3 в качестве гемодинамической цели для пациентов с сепсисом в течение 10 ч после госпитализации с целью улучшения исходов. Кроме того, при сравнении фенотипов 2 и 6 было отмечено, что

стойкое гипотензивное состояние предполагает худший прогноз по сравнению с быстрым снижением САД. Применяя полученные в ходе этого исследования результаты, врачи, наблюдая за тенденцией изменения САД, смогут выявлять пациентов с высоким риском летального исхода как можно раньше [90].

Все еще не завершено многоцентровое исследование, в котором изучается связь между фенотипом септической кардиомиопатии, основанном на ультразвуковых характеристиках, и исходом сепсиса [89]. Уже выявленные в ходе данного исследования фенотипы характеризовались различной реакцией на инфузионную терапию.

Также в настоящее время проводится многоцентровое РКИ, в котором исследователи стремятся определить, может ли стратегия, основанная на клиническом гемодинамическом фенотипировании и ориентированная на определение CRT (Capillary Refill Time — время наполнения капилляров) улучшить клинические исходы по сравнению с обычным лечением [95].

Таким образом, подходы к коррекции гемодинамики при сепсисе и септическом шоке могут быть индивидуализированы путем идентификации уникальных фенотипов при различных гемодинамических профилях гетерогенной популяции пациентов с сепсисом. Программы инфузионной и катехоламиновой поддержки могут быть подобраны согласно фенотипу и через это персонифицированы и адаптированы под конкретные нужды каждого пациента в реанимации.

В 2019 г. вышла статья C. W. Seymour и соавт. (SENECA-study) [104], где были проанализированы данные более 63000 пациентов с использованием машинного обучения для получения 4 новых фенотипов сепсиса (α , β , γ и δ), характеризующихся различными демографическими данными, лабораторными показателями и паттернами дисфункции органов. При моделировании (с использованием данных 3 рандомизированных клинических испытаний с участием 4737 пациентов) результатов, связанных с лечением, оказалось, что они были чувствительны к изменениям в распределении выявленных фенотипов. α -фенотип был выявлен у каждого третьего пациента с сепсисом и характеризовался наименьшим количеством аномальных результатов лабораторных анализов, наименьшей дисфункцией органов и самой низкой внутрибольничной летальностью (23%). β -фенотип был выявлен у 27% пациентов, определяющие характеристики данного фенотипа таковы: пожилой возраст, наличие большего числа хронических заболеваний и превалирование в ряду реанимационных проблем острого почечного

повреждения. γ -фенотип был выявлен примерно у четверти пациентов, он отличался от β -фенотипа наличием повышенных титров маркеров воспаления и превалированием легочной дисфункции. δ -фенотип был выявлен у 13% пациентов, это наименее распространенный и наиболее тяжелый фенотип, который характеризовался тяжелой полиорганной недостаточностью с дисфункцией печени, рефрактерным шоком и самой высокой госпитальной летальностью (32%). Важно отметить, что среди пациентов, чьи истории болезни были отобраны для ретроспективного анализа, наблюдались стойкие различия по фенотипу. Кумулятивная 28-дневная летальность составила 5% для фенотипа α , 13% для фенотипа β , 24% для фенотипа γ и 40% для фенотипа δ . Во всех когортах и испытаниях 28-дневная и 365-дневная летальность была самой высокой среди фенотипа δ по сравнению с другими 3 фенотипами ($p < 0,001$). Более того, в группах пациентов с δ -фенотипом ранняя целенаправленная терапия по протоколу Rivers [113] была признана вредной при сопоставлении с результатами анализа данных более чем половины РКИ, включенных в обзор. Интересно, что эндотипы aHUS и MAS, вместе составляющие основную часть выделенного C. W. Seymour и соавт. δ -фенотипа, могут иметь общий патогенез. Эндотоксин является важной молекулярной мишенью для δ -фенотипа, поскольку эндотоксин активирует как комплемент, так и цитокины. У восприимчивых к эндотоксину пациентов может развиться либо MAS, либо aHUS-подобный синдром, либо и то, и другое [114, 115].

Необходимо отметить, что работа C. W. Seymour и соавт. [104] являлась не первым и не единственным исследованием, в котором ставилась задача выделить определенные закономерности при анализе популяции пациентов с сепсисом. Нам удалось найти 3 работы, где авторами предпринимались попытки фенотипирования такого гетерогенного синдрома, как синдром полиорганной недостаточности (СПОН) при сепсисе [91, 102, 103]. Во всех 3 этих исследованиях применялись методы машинного обучения и были получены 4 фенотипа, значимо различающихся по профилю органной дисфункции в структуре СПОН. С 2019 г. обнаружили результаты еще 5 исследований по теме клинического фенотипирования СПОН при сепсисе [105–109].

Недавно были опубликованы результаты российского исследования по выделению клинических фенотипов сепсиса у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией по системе «SENECA», предложенной C. W. Seymour и соавт. [104, 116]. Среди всех пациентов выделены 4 фенотипа сепсиса: α - (48,6%), β - (19,3%),

γ - (13,1%), δ - (19%), при этом среди пациентов с вирусной пневмонией наибольшую долю составил фенотип α (51,9%), а среди пациентов с бактериальной пневмонией — фенотип δ (55,2%). Наибольшая летальность отмечена у пациентов с β -фенотипом сепсиса при бактериальной (7 неблагоприятных исходов из 7 случаев) и вирусной (115 из 121) пневмонии. Интересно, что у пациентов с α -фенотипом сепсиса и тяжелой внебольничной пневмонией COVID-19 терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 приводила к благоприятному исходу сепсиса в 87,5% случаев [116].

Интересным с практической точки зрения представляются результаты исследования Y. Qin и соавт., где с помощью 24-часового машинного обучения авторами были получены 4 подающих вычислению фенотипа сепсиса у детей, при этом один из выявленных фенотипов (PedSep-D), по мнению авторов, является оптимальным для включения в ранние персонализированные исследования, направленные на изучение полиорганной недостаточности, связанной с тромбоцитопенией и синдрома активации макрофагов. Результатом данного исследования стала математическая модель для идентификации фенотипа сепсиса у детей, основанный на 25 параметрах, доступных для анализа в первые 24 ч госпитализации [117].

Несмотря на то, что в настоящее время включение фенотипирования в повседневную клиническую практику может показаться невозможным ввиду трудности организации централизованного сбора клинической информации о пациентах и сложности методов машинного обучения и кластерного анализа, первые шаги в этом направлении уже делаются. Клиническое фенотипирование гетерогенной популяции пациентов с сепсисом позволяет предложить персонализированный подход к каждому пациенту, что, несомненно, способствует прецизионности и избирательности вмешательств. Нет сомнений в том, что эта глобальная тенденция продолжится и количество исследований по данному вопросу будет только расти.

Анализ комбинаций подтипов сепсиса как возможный путь преодоления проблемы гетерогенности. Во вторичном анализе проспективного когортного исследования MARS [13] была предпринята попытка сравнения подтипов сепсиса на основе клинических, биомаркерных и транскриптомных данных пациентов с сепсисом [118]. И хотя определение отдельных молекулярных подтипов на основании транскриптомных данных сейчас производится успешно, дальнейшее установление взаимосвязей между этими подтипами и клиническими фенотипами представляет проблему. Соответствие



Рис. 1. Блок-схема поиска и выбора статей для включения в обзор.

между подтипами SENECA [104], ARDS [119, 120], MARS [13] и SRS [8] варьировало от умеренного до низкого, что позволяет сделать вывод о том, что для каждого подтипа была определена различная группа пациентов. Результаты данного исследования демонстрируют, что выявленные эндотипы и фенотипы отражают разные, возможно, дополняющие друг друга части подтипов сепсиса. Таким образом, авторы предлагают исследовать подтипы, полученные при помощи молекулярно-генетического эндотипирования и клинического фенотипирования гетерогенной популяции пациентов с сепсисом, в комплексе. Но у такого комплексного подхода есть не только «плюсы» в виде увеличения точности оценки состояния пациента. Он сопряжен с рядом проблем, которые отмечают R. B. E. van Amstel и соавт. Во-первых, стратификация требует больших размеров выборки. Во-вторых, из-за несоответствия сравниваемых показателей существует проблема интеграции омиксных и не-омиксных данных. Но в долгосрочной перспективе конечная цель должна быть одной и той же для каждого метода типирования сепсиса: стратификация пациентов на максимально однородные подгруппы [118]. В конечном итоге, движение в сторону повышения точности стратификации даст возможность в будущем преодолеть проблему гетерогенности сепсиса.

Литература

1. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622.

Заключение

Классификация гетерогенной популяции по молекулярным эндотипам, а также мультиомиксное профилирование пациентов с сепсисом в скором будущем может дать эффективные инструменты таргетной терапии для конкретных подгрупп септических пациентов. Возможно, именно такой подход к диагностике и лечению позволит при сепсисе использовать молекулярные биомаркеры, как для отбора пациентов на специфическую (иммунобиологическую) терапию, так и для мониторинга ее эффективности.

Идентификация уникальных биологических паттернов сможет обеспечить рациональное (таргетное) включение пациентов с сепсисом в клинические испытания и, что более важно, улучшить наш подход к диагностике, прогнозу, а также индивидуальному подбору терапевтических опций, в т. ч. путем модулирования иммунного ответа на сепсис (рис. 2).

В дальнейшем необходим поиск новых стратегий на основе персонализированной оценки ответа пациента на инфекцию: генетического, метаболомного и протеомного, а также экспрессируемого в клинике фенотипа сепсиса. Установление связей между всеми этими элементами и выявление мишеней для таргетной терапии при сепсисе — одни из важнейших задач для научного медицинского сообщества на ближайшие годы.

2. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31 (4): 1250–1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.
3. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., 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. PMID: 26903338.

4. Vincent J. L., van der Poll T., Marshall J. C. The end of «one size fits all» sepsis therapies: toward an Individualized approach. *Biomedicine*. 2022; 10 (9): 2260. DOI: 10.3390/biomedicine10092260. PMID: 36140361.
5. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N., Allen G. L., Thomas N. J., Bigham M. T., Weiss S. I., et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191 (3): 309–315. DOI: 10.1164/rccm.201410-1864OC. PMID: 25489881.
6. Wong H. R., Cvijanovich N., Lin R., Allen G. L., Thomas N. J., Willson D. F., Freishtat R. J., et al. Identification of pediatric septic shock subclasses based on genome-wide expression profiling. *BMC Med*. 2009; 7: 34. DOI: 10.1186/1741-7015-7-34. PMID: 19624809.
7. Vincent J. L. Individual gene expression and personalised medicine in sepsis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 242–243. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16)00068-0. PMID: 26928384.
8. Davenport E. E., Burnham K. L., Radhakrishnan J., Humburg P., Hutton P., Mills T. C., Rautanen A., et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 259–271. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16)00046-1. PMID: 26917434.
9. Burnham K. L., Davenport E. E., Radhakrishnan J., Humburg P., Gordon A. C., Hutton P., Svoren-Jabalera E., et al. Shared and distinct aspects of the sepsis transcriptomic response to fecal peritonitis and pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (3): 328–339. DOI: 10.1164/rccm.201608-1685OC. PMID: 28036233.
10. van Vught L. A., Scicluna B. P., Wiewel M. A., Hoogendijk A. J., Klouwenberg P. M. C., Franitza M., Toliat M. R., et al. Comparative analysis of the host response to community-acquired and hospital-acquired pneumonia in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194 (11): 1366–1374. DOI: 10.1164/rccm.201602-0368OC. PMID: 27267747.
11. Xiao W., Mindrinos M. N., Seok J., Cuschieri J., Cuenca A. G., Gao H., Hayden D. L., et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011; 208 (13): 2581–2590. DOI: 10.1084/jem.20111354. PMID: 22110166.
12. Scicluna B. P., Klein Klouwenberg P. M. C., van Vught L. A., Wiewel M. A., Ong D. S. Y., Zwianderman A. H., Franitza M., et al. A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (7): 826–835. DOI: 10.1164/rccm.201502-0355OC. PMID: 26121490.
13. Scicluna B. P., van Vught L. A., Zwianderman A. H., Wiewel M. A., Davenport E. E., Burnham K. L., Nürnberg P., et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (10): 816–826. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30294-1. PMID: 28864056.
14. Kernan K. E., Ghaloul-Gonzalez L., Shakoory B., Kellum J. A., Angus D. C., Carcillo J. A. Adults with septic shock and extreme hyperferritinemia exhibit pathogenic immune variation. *Genes Immun*. 2019; 20 (6): 520–526. DOI: 10.1038/s41435-018-0030-3. PMID: 29977033.
15. Palmer C., Diehn M., Alizadeh A. A., Brown P. O. Cell-type specific gene expression profiles of leukocytes in human peripheral blood. *BMC Genomics*. 2006; 7: 115. DOI: 10.1186/1471-2164-7-115. PMID: 16704732.
16. Spielman R. S., Bastone L. A., Burdick J. T., Morley M., Ewens W. J., Cheung V. G. Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups. *Nat Genet*. 2007; 39 (2): 226–231. DOI: 10.1038/ng1955. PMID: 17206142.
17. Huang X., Zhao M. High expression of long non-coding RNA MALAT1 correlates with raised acute respiratory distress syndrome risk, disease severity, and increased mortality in septic patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12 (5): 1877–1887. PMID: 31934011.
18. Barichello T., Generoso J. S., Singer M., Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis — a narrative review. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 14. DOI: 10.1186/s13054-021-03862-5. PMID: 34991675.
19. Писарев В. М., Чумаченко А. Г., Филев А. Д., Ершова Е. С., Костюк С. В., Вейко Н. Н., Григорьев Е. К., с соавт. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая Реаниматология*. 2019; 15 (3): 31–47. Pisarev V. M., Chumachenko A. G., Filev A. D., Ershova E. S., Kostyuk S. V., Veiko N. N., Grigoriev E. K., et al. Combination of DNA molecular biomarkers in the prediction of critical illness outcome. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 31–47. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47.
20. Chen K.-H., Zeng L., Gu W., Zhou J., Du D.-Y., Jiang J.-X. Polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene associated with sepsis and multiple organ dysfunction after major blunt trauma. *Br J Surg*. 2011; 98 (9): 1252–1259. DOI: 10.1002/bjs.7532. PMID: 21633947.
21. Писарев В. М., Чумаченко А. Г., Тюрин И. Н., Черпаков Р. А., Елисина Е. В., Григорьев Е. К., Александров И. А., с соавт. Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области AQP5 при сепсисе с различными очагами. *Общая Реаниматология*. 2020; 16 (3): 16–33. Pisarev V. M., Chumachenko A. G., Turin I. N., Cherpakov R. A., Elisina E. V., Grigoriev E. K., Aleksandrov I. A., et al. Prognostic value of a genetic polymorphism in the promoter region of AQP5 in sepsis depends on the source of infection. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (3): 16–33. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33.
22. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Черпаков Р. А., Тюрин И. Н., Писарев В. М. Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3'-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности. *Общая Реаниматология*. 2023; 19 (5): 4–12. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Cherpakov R. A., Tyurin I. N., Pisarev V. M. Sepsis course and outcome depends on the genetic variant of the 3'-region of aquaporin 4 gene AQP4 and comorbidities. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5): 4–12. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2291.
23. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Писарев В. М. Вклад полиморфизма промоторной области гена AGTR 1 в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая Реаниматология*. 2021; 17 (5): 35–51. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Pisarev V. M. Contribution of AGTR 1 promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 35–51. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
24. Leligowicz A., Matthay M. A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 80. DOI: 10.1186/s13054-019-2372-2. PMID: 30850013.
25. Carson W. E., Cavassani K. A., Dou Y., Kunkel S. L. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics*. 2011; 6 (3): 273–283. DOI: 10.4161/epi.6.3.14017. PMID: 21048427.
26. O'Neill L. A. J., Kishton R. J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16 (9): 553–565. DOI: 10.1038/nri.2016.70. PMID: 27396447.
27. Tannahill G. M., Curtis A. M., Adamik J., Palsson-McDermott E. M., McGettrick A. F., Goel G., Frezza C., et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013; 496 (7444): 238–242. DOI: 10.1038/nature11986. PMID: 23535595.
28. Mills E. L., Kelly B., Logan A., Costa A. S. H., Varma M., Bryant C. E., Turlomousis P., et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages. *Cell*. 2016; 167 (2): 457–470.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.064. PMID: 27667687.
29. Liu T. F., Vachharajani V. T., Yoza B. K., McCall C. E. NAD⁺-dependent sirtuin 1 and 6 proteins coordinate a switch from glucose to fatty acid oxidation during the acute inflammatory response. *J Biol Chem*. 2012; 287 (31): 25758–25769. DOI: 10.1074/jbc.M112.362343. PMID: 22700961.
30. Andersson U., Tracey K. J. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 313–335. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075015. PMID: 2224768.
31. Kellum J. A. Metabolic acidosis in patients with sepsis: epiphenomenon or part of the pathophysiology? *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2004; 6 (3): 197–203. PMID: 16556122.
32. Schmerler D., Neugebauer S., Ludwig K., Bremer-Streck S., Brunkhorst F. M., Kiehntopf M. Targeted metabolomics for discrimination of systemic inflammatory disorders in critically ill patients. *J Lipid Res*. 2012; 53 (7): 1369–1375. DOI: 10.1194/jlr.P023309. PMID: 22581935.
33. Su L., Huang Y., Zhu Y., Xia L., Wang R., Xiao K., Wang H., et al. Discrimination of sepsis stage metabolic profiles with an LC/MS-based metabolomics approach. *BMJ Open Respir Res*. 2014; 1 (1): e000056. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000056. PMID: 25553245.
34. Белобородова Н. В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 42. Beloborodova N. V. Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 42. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-42.
35. Мороз В. В., Белобородова Н. В., Осипов А. А., Власенко А. В., Бедова А. Ю., Паутова А. К. Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и эффективности лечения больных в реаниматологии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (4): 37–48. Moroz V. V., Beloborodova N. V., Osipov A. A., Vlasenko A. V., Bedova A. Y., Pautova A. K. Phenylcarboxylic acids in the assessment of the severity of patient condition and the efficiency of intensive treatment in critical care medicine. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (4): 37–48. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-37-48.
36. Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 96–119. Chernevskaya E. A., Beloborodova N. V. Gut

- microbiome in critical illness (review). *Gen Reanimatol = Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (5): 96–119. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
37. Белобородова Н. В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 62–79. Beloborodova N. V. Metabolism of microbiota in critical illness (review and postulates). *Gen Reanimatol = Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (6): 62–79. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79.
 38. Hou P. C., Filbin M. R., Wang H., Ngo L., Huang D. T., Aird W. C., Yealy D. M., et al. Endothelial permeability and hemostasis in septic shock: results from the ProCESS trial. *Chest*. 2017; 152 (1): 22–31. PMID: 28109962.
 39. van Vught L. A., Wiewel M. A., Hoogendijk A. J., Frencken J. F., Scicluna B. P., Klein Klouwenberg P. M. C., Zwinderman A. H., et al. The host response in patients with sepsis developing intensive care unit-acquired secondary infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (4): 458–470. DOI: 10.1164/rccm.201606-1225OC. PMID: 28107024.
 40. Wong H. R., Salisbury S., Xiao Q., Cvijanovich N. Z., Hall M., Allen G. L., Thomas N. J., et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care*. 2012; 16 (5): R174. DOI: 10.1186/cc11652. PMID: 23025259.
 41. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N., Allen G. L., Thomas N. J., Bigham M. T., Weiss S. L., et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers. PERSEVERE-XP. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (4): 494–501. DOI: 10.1164/rccm.201701-0066OC. PMID: 28324661.
 42. Kalenka A., Feldmann R. E., Otero K., Maurer M. H., Waschke K. F., Fiedler F. Changes in the serum proteome of patients with sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2006; 103 (6): 1522–1526. DOI: 10.1213/01.ane.0000242533.59457.70. PMID: 17122233.
 43. Raju M. S., Jahnvi V., Kamaraju R. S., Sritharan V., Rajkumar K., Natarajan S., Kumar A. D., et al. Continuous evaluation of changes in the serum proteome from early to late stages of sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Mol Med Rep*. 2016; 13 (6): 4835–4844. DOI: 10.3892/mmr.2016.5112. PMID: 27082932.
 44. Sharma N. K., Tashima A. K., Brunialti M. K. C., Ferreira E. R., Torquato R. J. S., Mortara R. A., Machado F. R., et al. Proteomic study revealed cellular assembly and lipid metabolism dysregulation in sepsis secondary to community-acquired pneumonia. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 15606. DOI: 10.1038/s41598-017-15755-1. PMID: 29142235.
 45. Sharma N. K., Ferreira B. L., Tashima A. K., Brunialti M. K. C., Torquato R. J. S., Bafi A., Assuncao M., et al. Lipid metabolism impairment in patients with sepsis secondary to hospital acquired pneumonia, a proteomic analysis. *Clin Proteomics*. 2019; 16: 29. DOI: 10.1186/s12014-019-9252-2. PMID: 31341447.
 46. Su L., Zhou R., Liu C., Wen B., Xiao K., Kong W., Tan F., et al. Urinary proteomics analysis for sepsis biomarkers with iTRAQ labeling and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74 (3): 940–945. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828272c5. PMID: 23425763.
 47. Su L., Cao L., Zhou R., Jiang Z., Xiao K., Kong W., Wang H., et al. Identification of novel biomarkers for sepsis prognosis via urinary proteomic analysis using iTRAQ labeling and 2D-LC-MS/MS. *PloS One*. 2013; 8 (1): e54237. DOI: 10.1371/journal.pone.0054237. PMID: 23372690.
 48. Liu J., Li J., Deng X. Proteomic analysis of differential protein expression in platelets of septic patients. *Mol Biol Rep*. 2014; 41 (5): 3179–3185. DOI: 10.1007/s11033-014-3177-7. PMID: 24562620.
 49. Zhang H., Zhao C., Li X., Zhu Y., Gan C. S., Wang Y., Ravasi T., et al. Study of monocyte membrane proteome perturbation during lipopolysaccharide-induced tolerance using iTRAQ-based quantitative proteomic approach. *Proteomics*. 2010; 10 (15): 2780–2789. DOI: 10.1002/pmic.201000066. PMID: 20486119.
 50. de Azambuja Rodrigues P. M., Valente R. H., Brunoro G. V. F., Nakaya H. T. I., Araújo-Pereira M., Bozza P. T., Bozza F. A., et al. Proteomics reveals disturbances in the immune response and energy metabolism of monocytes from patients with septic shock. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 15149. DOI: 10.1038/s41598-021-94474-0. PMID: 34312428.
 51. Hall R. E., Blaese R. M., Davis 3rd A. E., Decker J. M., Tack B. F., Colten H. R., Muchmore A. V. Cooperative interaction of factor B and other complement components with mononuclear cells in the antibody-independent lysis of xenogeneic erythrocytes. *J Exp Med*. 1982; 156 (3): 834–843. DOI: 10.1084/jem.156.3.834. PMID: 7108444.
 52. Sundsmo J. S., Götz O. Human monocyte spreading induced by factor Bb of the alternative pathway of complement activation. A possible role for C5 in monocyte spreading. *J Exp Med*. 1981; 154 (3): 763–777. DOI: 10.1084/jem.154.3.763. PMID: 6912276.
 53. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin — new pieces to an old puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997; 35 (9): 647–654. PMID: 9352226.
 54. Нарыжный С. Н., Легина О. К. Гептоглобин как биомаркер. *Биомедицинская Химия*. 2021; 67 (2): 105–118. Naryzhny S. N., Legina O. K. [Haptoglobin as a biomarker]. *Biomed Khim.* (in Russ.). 2021; 67 (2): 105–118. DOI: 10.18097/PBMC20216702105. PMID: 33860767.
 55. Kohansal-Nodehi M., Swiatek-de Lange M., Tabarés G., Busskamp H. Haptoglobin polymorphism affects its N-glycosylation pattern in serum. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*. 2022; 25: 61–70. DOI: 10.1016/j.jmsacl.2022.07.001. PMID: 35938056.
 56. Melamed-Frank M., Lache O., Enav B. I., Szafraneck T., Levy N. S., Ricklis R. M., Levy A. P. Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood*. 2001; 98 (13): 3693–3698. DOI: 10.1182/blood.v98.13.3693. PMID: 11739174.
 57. Arredouani M. S., Kasran A., Vanoirbeek J. A., Berger F. G., Baumann H., Ceuppens J. L. Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both *in vitro* and *in vivo*. *Immunology*. 2005; 114 (2): 263–271. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.02071.x. PMID: 15667571.
 58. Jones S. E., Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002; 34 (5): 427–431. DOI: 10.1016/s1357-2725 (01)00155-8. PMID: 11906815.
 59. Iba T., Levy J. H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost JTH*. 2018; 16 (2): 231–241. DOI: 10.1111/jth.13911. PMID: 29193703.
 60. Erikson K., Tuominen H., Vakkala M., Liisanantti J. H., Karttunen T., Syrjälä H., Ala-Kokko T. I. Brain tight junction protein expression in sepsis in an autopsy series. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 385. DOI: 10.1186/s13054-020-03101-3. PMID: 32600371.
 61. Yin W.-P., Li J.-B., Zheng X.-F., An L., Shao H., Li C.-S. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World J Emerg Med*. 2020; 11 (2): 79–86. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.02.003. PMID: 32076472.
 62. Bonaventura A., Carbone F., Vecchié A., Meessen J., Ferraris S., Beck E., Keim R., et al. The role of resistin and myeloperoxidase in severe sepsis and septic shock: results from the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (10): e13333. DOI: 10.1111/eci.13333. PMID: 32585739.
 63. Cao C., Gu J., Zhang J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases. *Front Med*. 2017; 11 (2): 169–177. DOI: 10.1007/s11684-017-0505-z. PMID: 28425045.
 64. Wright S. W., Lovelace-Macon L., Hantrakun V., Rudd K. E., Teparukkul P., Kosamo S., Liles W. C., et al. sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in a tropical, middle-income country. *BMC Med*. 2020; 18 (1): 159. DOI: 10.1186/s12916-020-01627-5. PMID: 32605575.
 65. Anderson B. J., Calfee C. S., Liu K. D., Reilly J. P., Kangelaris K. N., Shashaty M. G. S., Lazaar A. L., et al. Plasma sTNFR1 and IL8 for prognostic enrichment in sepsis trials: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 400. DOI: 10.1186/s13054-019-2684-2. PMID: 31818332.
 66. Li L., Huang L., Huang C., Xu J., Huang Y., Luo H., Lu X., et al. The multiomics landscape of serum exosomes during the development of sepsis. *J Adv Res*. 2022; 39: 203–223. DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.005. PMID: 35777909.
 67. Gao K., Jin J., Huang C., Li J., Luo H., Li L., Huang Y., et al. Exosomes derived from septic mouse serum modulate immune responses via exosome-associated cytokines. *Front Immunol*. 2019; 10: 1560. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01560. PMID: 31354717.
 68. Zhang X., Liu D., Wang Y., Yan J., Yang X. Clinical significance on serum intestinal fatty acid binding protein and D-lactic acid levels in early intestinal injury of patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019; 31 (5): 545–550. (Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.005. PMID: 31198137.
 69. Klaus D. A., Motal M. C., Burger-Klepp U., Marschalek C., Schmidt E. M., Leberherz-Eichinger D., Krenn C. G., et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013; 23 (1): 107–111. DOI: 10.11613/BM.2013.013. PMID: 23457771.
 70. Wiewel M. A., Harmon M. B., van Vught L. A., Scicluna B. P., Hoogendijk A. J., Horn J., Zwinderman A. H., et al. Risk factors, host response and outcome of hypothermic sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2016; 20 (1): 328. DOI: 10.1186/s13054-016-1510-3. PMID: 27737683.
 71. Rumbus Z., Matics R., Hegyi P., Zsiborcs C., Szabo I., Illes A., Petervari E., et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): e0170152. DOI: 10.1371/journal.pone.0170152. PMID: 28081244.
 72. Sundén-Cullberg J., Rylance R., Svefors J., Norrby-Teglund A., Björk J., Inghammar M. Fever in the emergency department predicts survival of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU. *Crit Care Med*. 2017; 45 (4): 591–599. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002249. PMID: 28141683.
 73. Henning D. J., Carey J. R., Oedorf K., Day D. E., Redfield C. S., Huguene C. J., Roberts J. C., et al. The absence of fever is associated with higher mortality and decreased antibiotic and IV fluid administration in emergency department patients with suspected septic shock. *Crit Care Med*. 2017; 45 (6): e575–e582. DOI: 10.1097/CCM.

0000000000002311. PMID: 28333759.
74. Bhavani S. V., Carey K. A., Gilbert E. R., Afshar M., Verhoeve P. A., Churpek M. M. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (3): 327–335. DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC. PMID: 30789749.
 75. Leijte G. P., Kox M., Pickkers P. Fever in sepsis: still a hot topic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (2): 263. DOI: 10.1164/rccm.201903-0484LE. PMID: 30908926.
 76. Honore P. M., Gutierrez L. B., Kugener L., Redant S., Attou R., Gallerani A., De Bels A., et al. Mortality in non-elderly septic patients was increased with hypothermia and decreased with fever while mortality in elderly patients was not associated with body temperature: beware of some confounders! *Crit Care*. 2020; 24 (1): 606. DOI: 10.1186/s13054-020-03316-4. PMID: 33050916.
 77. Wu D.-Y., Lu S.-Q. The Effects of abnormal body temperature on the prognosis of patients with septic shock. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2020; 10 (3): 148–152. DOI: 10.1089/ther.2019.0012. PMID: 31895653.
 78. Bhavani S. V., Wolfe K. S., Hrusch C. L., Greenberg J. A., Krishack P. A., Lin J., Lecompte-Osorio P., 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. PMID: 32947475.
 79. Shimazui T., Nakada T.-A., Walley K. R., Oshima T., Abe T., Ogura H., Shiraishi A. et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 387. DOI: 10.1186/s13054-020-02976-6. PMID: 32605659.
 80. Thomas-Rüddel D. O., Hoffmann P., Schwarzkopf D., Scheer C., Bach E., Komann M., Gerlach H., et al. Fever and hypothermia represent two populations of sepsis patients and are associated with outside temperature. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 368. DOI: 10.1186/s13054-021-03776-2. PMID: 34674733.
 81. Ito Y., Kudo D., Kushimoto S. Association between low body temperature on admission and in-hospital mortality according to body mass index categories of patients with sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (44): e31657. DOI: 10.1097/MD.00000000000031657. PMID: 36343089.
 82. Bhavani S. V., Verhoeve P. A., Maier C. L., Robichaux C., Parker W. E., Holder A., Kamaleswaran R., et al. Coronavirus disease 2019 temperature trajectories correlate with hyperinflammatory and hypercoagulable subphenotypes. *Crit Care Med*. 2022; 50 (2): 212–223. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005397. PMID: 35100194.
 83. Drewry A. M., Mohr N. M., Ablordepey E. A., Dalton C. M., Doctor R. J., Fuller B. M., Kollef M. H., et al. Therapeutic hyperthermia is associated with improved survival in afebrile critically ill patients with sepsis: a pilot randomized trial. *Crit Care Med*. 2022; 50 (6): 924–934. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005470. PMID: 35120040.
 84. Drewry A. M., Mohr N. M., Ablordepey E. A., Dalton C. M., Doctor R. J., Fuller B. M., Kollef M. H., et al. Therapeutic hyperthermia is associated with improved survival in afebrile critically ill patients with sepsis: a pilot randomized trial. *Crit Care Med*. 2022; 50 (6): 924–934. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005470. PMID: 35120040.
 85. Маковеев С. А., Семенкова Т. Н., Лочехина Е. Б., Хуссейн А., Киров М. Ю. Взаимосвязь гипотермии и органной дисфункции при сепсисе: одноцентровое ретроспективное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (4): 26–31. (in Russian). DOI: 10.17116/anaesthesiology202204126.
 86. Makovev S. A., Semenkov T. N., Lochekhina E. B., Hussain A., Kirov M. Yu. The relationship of hypothermia and organ dysfunction in sepsis: a single-center retrospective study. *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziology i Reanimatologiya* 2022; (4): 26–31. (in Russian & English). DOI: 10.17116/anaesthesiology202204126.
 87. Nowak R. M., Reed B. P., Nanayakkara P., DiSomma S., Moyer M. L., Millis S., Levy P. Presenting hemodynamic phenotypes in ED patients with confirmed sepsis. *Am J Emerg Med*. 2016; 34 (12): 2291–2297. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.08.031. PMID: 27613360.
 88. Geri G., Vignon P., Aubry A., Fedou A.-L., Charron C., Silva S., Repessé X., et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (5): 657–667. DOI: 10.1007/s00134-019-05596-z. PMID: 30888443.
 89. Daulasim A., Vieillard-Baron A., Geri G. Hemodynamic clinical phenotyping in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021; 27 (3): 290–297. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000834. PMID: 33899819.
 90. Zhang H., Wang X., Yin W., Zhang H., Liu L., Pan P., Zhu Y., et al. A multicenter prospective cohort study of cardiac ultrasound phenotypes in patients with sepsis: study protocol for a multicenter prospective cohort trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 938536. DOI: 10.3389/fmed.2022.938536. PMID: 35966841.
 91. Zhu J.-L., Yuan S.-Q., Huang T., Zhang L.-M., Xu X.-X., Yin H.-Y., Wei J.-R., et al. Influence of systolic blood pressure trajectory on in-hospital mortality in patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023; 23 (1): 90. DOI: 10.1186/s12879-023-08054-w. PMID: 36782139.
 92. Zhang Z., Zhang G., Goyal H., Mo L., Hong Y. Identification of sub-classes of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3. PMID: 30563548.
 93. Shald E. A., Erdman M. J., Ferreira J. A. Impact of clinical sepsis phenotypes on mortality and fluid status in critically ill patients. *Shock*. 2022; 57 (1): 57–62. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001864. PMID: 34559746.
 94. Wang M., Zhu B., Jiang L., Luo X., Wang N., Zhu Y., Xi X. Association between latent trajectories of fluid balance and clinical outcomes in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective multicenter observational study. *Kidney Dis (Basel)*. 2022; 8 (1): 82–92. DOI: 10.1159/000515533. PMID: 35224009.
 95. Ma P., Liu J., Shen F., Liao X., Xiu M., Zhao H., Zhao M., et al. Individualized resuscitation strategy for septic shock formalized by finite mixture modeling and dynamic treatment regimen. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 243. DOI: 10.1186/s13054-021-03682-7. PMID: 34253228.
 96. Kattan E., Bakker J., Estenssoro E., Ospina-Tascón G. A., Cavalcanti A. B., De Backer D., Vieillard-Baron A., et al. Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK-2 randomized clinical trial study protocol. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022; 34 (1): 96–106. (in Portuguese & Eng.). DOI: 10.5935/0103-507X.20220004-pt. PMID: 35766659.
 97. Zhang Z., Ho K.M., Gu H., Hong Y., Yu Y. Defining persistent critical illness based on growth trajectories in patients with sepsis. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 57. DOI: 10.1186/s13054-020-2768-z. PMID: 32070393.
 98. Puthucherry Z. A., Gensichen J. S., Cakiroglu A. S., Cashmore R., Edbrooke L., Heintze C., Neumann K., et al. Implications for post critical illness trial design: sub-phenotyping trajectories of functional recovery among sepsis survivors. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 577. DOI: 10.1186/s13054-020-03275-w. PMID: 32977833.
 99. Boede M., Gensichen J. S., Jackson J. C., Eiffler F., Lehmann T., Schulz S., Petersen J. J., et al. Trajectories of depression in sepsis survivors: an observational cohort study. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 161. DOI: 10.1186/s13054-021-03577-7. PMID: 33926493.
 100. Yang R., Han D., Zhang L., Huang T., Xu F., Zheng S., Yin H., et al. Analysis of the correlation between the longitudinal trajectory of SOFA scores and prognosis in patients with sepsis at 72 hour after admission based on group trajectory modeling. *J Intensive Med*. 2022; 2 (1): 39–49. DOI: 10.1016/j.jointm.2021.11.001. PMID: 36789228.
 101. Soussi S., Sharma D., Jüni P., Lebovic G., Brochard L., Marshall J. C., Lawler P. R., et al. Identifying clinical subtypes in sepsis-survivors with different one-year outcomes: a secondary latent class analysis of the FROG-ICU cohort. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 114. DOI: 10.1186/s13054-022-03972-8. PMID: 35449071.
 102. Taylor S. P., Bray B. C., Chou S. H., Burns R., Kowalkowski M. A. Clinical subtypes of sepsis survivors predict readmission and mortality after hospital discharge. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19 (8): 1355–1363. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202109-1088OC. PMID: 35180373.
 103. Knox D. B., Lanspa M. J., Kuttler K. G., Brewer S. C., Brown S. M. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2015; 41 (5): 814–822. DOI: 10.1007/s00134-015-3764-7. PMID: 25851384.
 104. Ibrahim Z. M., Wu H., Hamoud A., Stappen L., Dobson R. J. B., Agarossi A. On classifying sepsis heterogeneity in the ICU: insight using machine learning. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2020; 27 (3): 437–443. DOI: 10.1093/jamia/ocz211. PMID: 31951005.
 105. Seymour C. W., Kennedy J. N., Wang S., Chang C.-C. H., Elliott C. F., Xu Z., Berry S., et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019; 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791. PMID: 31104070.
 106. Sharafoddini A., Dubin J. A., Lee J. Identifying subpopulations of septic patients: a temporal data-driven approach. *Comput Biol Med*. 2021; 130: 104182. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.104182. PMID: 33370712.
 107. Xu Z., Mao C., Su C., Zhang H., Siempos I., Torres L. K., Pan D., et al. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 197. DOI: 10.1186/s13054-022-04071-4. PMID: 35786445.
 108. Aldeuwereld Z. T., Zhang L. A., Urbano A., Parker R. S., Swigon D., Banerjee I., Gómez H., et al. Identification of clinical phenotypes in septic patients presenting with hypotension or elevated lactate. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 794423. DOI: 10.3389/fmed.2022.794423. PMID: 35665340.
 109. Ding M., Luo Y. Unsupervised phenotyping of sepsis using non-negative matrix factorization of temporal trends from a multi-variate panel of physiological measurements. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021; 21 (5): 95. DOI: 10.1186/s12911-021-01460-7. PMID: 33836745.
 110. Papin G., Bailly S., Dupuis C., Ruckly S., Gainnier M., Argaud L., Azoulay E., et al. Clinical and biological clusters of sepsis patients using hierarchical clustering. *PLoS One*. 2021; 16 (8): e0252793.

- DOI: 10.1371/journal.pone.0252793. PMID: 34347776.
110. *Honore P. M., Redant S., Djimafo P., Preseau T., Cismas B. V., Kaefer K., Gutierrez L. B., et al.* Therapeutic hyperthermia leads to improved sepsis survival: beware of potential confounders! *Crit Care Med.* 2022; 50 (9): e734–e735. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005586. PMID: 35984070.
 111. *Forte J. C., Perner A., van der Horst I. C. C.* The use of clustering algorithms in critical care research to unravel patient heterogeneity. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 1025–1028. DOI: 10.1007/s00134-019-05631-z. PMID: 31062051.
 112. *Nagin D. S., Jones B. L., Passos V. L., Tremblay R. E.* Group-based multi-trajectory modeling. *Stat Methods Med Res.* 2018; 27 (7): 2015–2023. DOI: 10.1177/0962280216673085. PMID: 29846144.
 113. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169.
 114. *Kellum J. A., Foster D., Walker P. M.* Endotoxemic shock: a molecular phenotype in sepsis. *Nephron.* 2023; 147 (1): 17–20. DOI: 10.1159/000525548. PMID: 35790144.
 115. *Kellum J. A., Ronco C.* The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care.* 2023; 27 (1): 400. DOI: 10.1186/s13054-023-04690-5. PMID: 37858258.
 116. *Руслякова И. А., Шамсутдинова Э. З., Гайковская Л. Б.* Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией. *Общая Реаниматология.* 2024; 20 (2): 29–39. *Ruslyakova I. A., Shamsutdinova E. Z., Gaikovaya L. B.* Relationship between sepsis phenotypes and treatment characteristics of patients with viral and bacterial pneumonia. *Gen Reanimatol = Obshchaya Reanimatologiya.* 2024; 20 (2): 29–39. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-29-40.
 117. *Qin Y., Kernan K. F., Fan Z., Park H.-J., Kim S., Canna S. W., Kellum J. A., et al.* Machine learning derivation of four computable 24-h pediatric sepsis phenotypes to facilitate enrollment in early personalized anti-inflammatory clinical trials. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 128. DOI: 10.1186/s13054-022-03977-3. PMID: 35526000.
 118. *van Amstel R. B. E., Kennedy J. N., Scicluna B. P., Bos L. D. J., Peters-Sengers H., Butler J. M., Cano-Gamez E., et al.* Uncovering heterogeneity in sepsis: a comparative analysis of subphenotypes. *Intensive Care Med.* 2023; 49 (11): 1360–1369. DOI: 10.1007/s00134-023-07239-w. PMID: 37851064.
 119. *Calfee C. S., Delucchi K., Parsons P. E., Thompson B. T., Ware L. B., Matthay M. A.; NHLBI ARDS Network.* Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (8): 611–620. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9. PMID: 24853585.
 120. *Sinha P., Kerchberger V. E., Willmore A., Chambers J., Zhuo H., Abbott J., Jones C., et al.* Identifying molecular phenotypes in sepsis: an analysis of two prospective observational cohorts and secondary analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2023; 11 (11): 965–974. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00237-0. PMID: 37633303.

Поступила 02.05.2024