DOI: 10.56871/UTJ.2023.88.52.002
УДК 616-092.19+616.94+616.381-002-031.81

ИММУНОЛОГИЯ СЕПСИСА

© Сергей Григорьевич Щербак[1, 2], Дмитрий Александрович Вологжанин[1, 2], Александр Сергеевич Голота[1], Татьяна Аскаровна Камилова[1], Андрей Михайлович Сарана[2, 3], Станислав Вячеславович Макаренко[1, 2]

[1] Городская больница № 40 Курортного района. 191024, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9

[2] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

[3] Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN 1537-9822

Для цитирования: Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Сарана А.М., Макаренко С.В. Иммунология сепсиса // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 18–39. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.88.52.002

Поступила: 05.04.2023 ***Одобрена: 11.08.2023*** ***Принята к печати: 01.09.2023***

РЕЗЮМЕ. Сепсис — это тяжелая системная инфекция с дисфункцией органов, требующая неотложных действий. При недостаточно оперативном и эффективном вмешательстве летальность превышает 30%. Неоднородность сепсиса является причиной неудач клинических испытаний иммуномодулирующей терапии пациентов с сепсисом. Из-за недостаточного понимания патогенеза этой неоднородности методы лечения, казавшиеся многообещающими в доклинических условиях, не имели успеха в клинических испытаниях. Отчасти отсутствие эффективности связано с применением универсального подхода ко всем пациентам с сепсисом. Диагностические и терапевтические стратегии, учитывающие индивидуальные особенности пациента, не получили широкого распространения в области сепсиса. Необходим переход к более персонализированному лечению по всем трем направлениям лечения сепсиса: антибиотикотерапии, реанимации и поддержке органов. Именно поэтому предпринимаются попытки стратифицировать пациентов на более однородные группы на основе общих для группы прогностических и предиктивных характеристик иммунного ответа. Такой подход является ключом к прецизионной медицине с отбором на основе патофизиологического механизма тех пациентов, кто с большей вероятностью ответит на специфическую терапию. Проблема заключается в относительно ограниченном понимании механизмов, управляющих иммунопатологией сепсиса. После десятилетий исследований сепсис остается нечетко определенным, и ни одно определение сепсиса не отражает сложность синдрома. Углубленный анализ фенотипических различий выявляет субгруппы пациентов, которым действительно помогают определенные вмешательства. Транскриптомный анализ цельной крови, плазмы и отдельных популяций иммунных клеток идентифицировал сигнатуры генной экспрессии, позволяющие не только отличить сепсис от синдрома неинфекционного системного воспалительного ответа, но и выделить эндотипы сепсиса с разными иммунными профилями и разными ответами на терапию, определяемые патобиологическим механизмом. Таким образом, растет интерес к более индивидуальному подходу к лечению сепсиса, но лучшие средства его реализации еще не определены, поэтому накопление информации продолжается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сепсис; системная инфекция; полиорганная дисфункция; иммунопатология сепсиса; транскриптомный анализ; эндотипы сепсиса; персонализированное лечение.

SEPSIS IMMUNOLOGY

© *Sergey G. Scherbak[1, 2], Dmitry A. Vologzhanin[1, 2], Aleksandr S. Golota[1], Tatyana A. Kamilova[1], Andrey M. Sarana[2, 3], Stanislav V. Makarenko[1, 2]*

[1] City Hospital № 40 of the Kurortny District. Borisov st., 9, Sestroretsk, Russian Federation, 191024

[2] Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

[3] Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. Malaya Sadovaya st., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 191023

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, associate Professor of postgraduate medical education department. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN 1537-9822

For citation: Scherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Sarana AM, Makarenko SV. Sepsis immunology. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):18-39. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.88.52.002

Received: 05.04.2023 ***Revised: 11.08.2023*** ***Accepted: 01.09.2023***

SUMMARY. Sepsis is a severe systemic infection with organ dysfunction that requires urgent action. With insufficiently prompt and effective intervention, mortality exceeds 30%. The heterogeneity of sepsis is the reason for the failure of clinical trials of immunomodulatory therapy in patients with sepsis. Due to insufficient understanding of the pathogenetic causes of this heterogeneity, treatments that seemed promising in the preclinical setting have not been successful in clinical trials. The lack of effectiveness is somewhat due to the application of a one-size-fits-all approach to patients with sepsis. Diagnostic and therapeutic strategies that take into account the individual characteristics of the patient are not widely used in the field of sepsis. A shift to more personalized care is needed in all three areas of sepsis management: antibiotic therapy, resuscitation, and organ support. Therefore, attempts are being made to stratify patients into more homogeneous groups based on common prognostic and predictive characteristics of the immune response for the group. This approach is the key to precision medicine, with selection on the basis of pathophysiological mechanism of those patients who are more likely to respond to specific therapy. The problem lies in the relatively limited understanding of the mechanisms governing the immunopathology of sepsis. After decades of research, sepsis remains ill-defined, and no single definition of sepsis captures the complexity of the syndrome. An in-depth analysis of phenotypic differences reveals subgroups of patients who are actually helped by certain interventions. Transcriptome analysis of whole blood, plasma, and individual populations of immune cells identified gene expression signatures that not only distinguish sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome, but also distinguish sepsis endotypes with different immune profiles and different responses to therapy, which are determined by the pathobiological mechanism. Thus, there is growing interest in a more individual approach to the management of sepsis, but the best means of implementing it have not yet been identified, so information continues to accumulate.

KEY WORDS: sepsis; systemic infection; multiple organ dysfunction; sepsis immunopathology; transcriptomic analysis; sepsis endotypes; personalized treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис является основной причиной летальности госпитализированных пациентов, на которую приходится до 20% всех смертей в мире [54]. Внутрибольничная летальность от сепсиса составляет 25–30%, а частота септического шока у пациентов с сепсисом достигает 40–60% [38]. Ежегодно в мире регистрируют почти 50 миллионов случаев сепсиса, наиболее распространены бактериальные инфекции дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. Каждый второй выживший после сепсиса пациент повторно госпитализируется не реже одного раза в год [51].

Сепсис — это аномальная системная реакция иммунной системы на инфекцию. Часто за гипервоспалительной реакцией следует иммуносупрессивная фаза, во время которой могут возникать вторичные инфекции и полиорганная дисфункция [34]. Или иммунная реакция пациентов с сепсисом демонстрирует признаки одновременно гипервоспаления и иммуносупрес-

сии с участием разных типов клеток и систем органов [14]. Сепсис, как его определяют в настоящее время, «не монолитное заболевание, а разрозненный набор симптомов с различными исходами», с широким спектром гетерогенных неспецифических клинических картин [34]. Несбалансированное воспаление и глубокая стойкая иммуносупрессия при сепсисе повышает восприимчивость к вторичным инфекциям и летальность пациентов [5]. При этом патогены уклоняются от защитных механизмов и продолжают размножаться. В этом несбалансированном ответе многие из иммунных механизмов, первоначально активированных для защиты, становятся вредными, что связано как с чрезмерным воспалением, так и с подавлением иммунитета. Стойкая иммунная стимуляция при сепсисе вызвана не только вторжением патогенов, но и высвобождением аларминов — эндогенных молекул, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMP), из поврежденных клеток [14].

Третий Международный научно-медицинский альянс «Сепсис-3» определил сепсис как состояние мультисистемной органной дисфункции, вторичной по отношению к нерегулируемой реакции человека на инфекцию, а септический шок — как разновидность сепсиса с выраженными молекулярными, клеточными и метаболическими нарушениями, связанными с более высоким риском летальности, чем только при сепсисе [45, 46]. В дефинициях «Сепсис-3» термины «нарушение регуляции» и «реакция хозяина» не имеют явного определения, но концептуализируются как неадекватные реакции иммунной и неиммунных систем, которые являются причиной дисфункции органов и смерти. В настоящее время лечение сепсиса продолжает поддерживаться вмешательствами, сосредоточенными на антибиотиках, реанимации и поддержке органной дисфункции [18].

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

Сложный и динамичный иммунный ответ при сепсисе включает в себя как провоспалительные, так и противовоспалительные механизмы, со значительной индивидуальной вариабельностью. В то время как его начальная фаза характеризуется неконтролируемым воспалением, вызывающим повреждение тканей, у пациентов с сепсисом также обнаруживается глубокая иммуносупрессия, ассоциированная с высокой распространенностью вторичных оппортунистических инфекций и способствующая отдаленной летальности выживших после сепсиса [32]. Септический процесс проявляется секрецией про- и противовоспалительных медиаторов. Эти ответы не являются взаимоисключающими и представляют собой континуум иммунной регуляции, который развивается от острого воспаления до разрешения воспалительного процесса или стойкого иммунопаралича. Показатели провоспалительной фазы, противовоспалительной фазы и фазы иммунопаралича коррелируют с летальностью пациентов с сепсисом [59].

Хотя бактерии, вирусы, грибки и другие инфекционные патогены различаются по структуре, вирулентности и механизмам заражения, все они содержат патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). Наиболее изученные PAMP при сепсисе — бактериальный липополисахарид (ЛПС) и флагеллин. К PAMP относятся также β-глюкан, липопротеины, гликопротеины, РНК и ДНК бактерий, микоплазмы, микобактерий, грибков и вирусов. Иммунная система обнаруживает PAMP вторгшихся патогенов благодаря мембраносвязанным и внутриклеточным рецепторам PRR (pattern recognition receptor), которые экспрессируются многими иммунными и паренхиматозными клетками. К PRR относятся семейства рецепторов TLR (Toll-like receptor), NLR (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors-like receptor), CLR (C-type lectin receptor), RLR (retinoic acid-inducible gene-I-like receptor), фагоцитарные рецепторы (scavenger receptors) и цитозольные сенсоры РНК и ДНК [58]. PRR активируют сборку инфламмасом — цитозольных полипротеиновых олигомеров в клетках врожденного иммунитета и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. Сбалансированный иммунный ответ на инфекцию обычно локализован и характеризуется строгим контролем воспалительных, противовоспалительных и восстановительных реакций с элиминацией микроорганизмов и возвращением к нормальному гомеостазу. При таком защитном иммунном ответе различные типы клеток активируются взаимодействием между PAMP и PRR, запускающим внутриклеточные сигнальные каскады и активацию ключевых транскрипционных факторов, таких как NF-κB (nuclear factor κB) и AP-1 (activator protein 1), которые координируют воспалительные реакции [27]. Сосудистый эндотелий поддерживает защитный иммунный ответ, увеличивая экспрес-

сию адгезионных молекул, обеспечивающих миграцию и прикрепление иммунных клеток к очагам инфекции. Адаптивная иммунная система запускается путем презентации микробных антигенов дендритными и другими антиген-презентирующими клетками Т- и В-лимфоцитам, что приводит к выработке патоген-специфичных антител. При сепсисе тонкий баланс про- и противовоспалительных процессов нарушен, что делает иммунную защиту неэффективной и даже разрушительной для организма [51].

Наиболее известными DAMP являются фибриноген, фибронектин, нуклеиновые кислоты, гистоны, белки теплового шока, мочевая кислота, АТФ, цитохром С, молекулы S100, HMGB1 (high mobility group box-1) и сывороточный амилоид А. Взаимодействие PRR с PAMP/DAMP активирует внутриклеточные NF-κB, IRF- (IFN response factor), MAPK- (mitogen-activated protein kinase) и PI3K/Akt/mTOR- (phosphoinositide 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin)-зависимые сигнальные пути, регулирующие экспрессию цитокинов, белков острой фазы воспаления, костимуляторов, молекул адгезии, главного комплекса гистосовместимости и метаболизма. Строгий контроль этих путей необходим для восстановления гомеостаза в процессе выздоровления [5].

Роль микробиоты кишечника в формировании иммунной системы значительная, но не ключевая.

Триллионы комменсальных микробов, колонизирующих кишечник, играют важную роль в гомеостазе и защите хозяина от вторжения патогенов. Здоровая микробиота обеспечивает устойчивость к инвазии и колонизации вредных микроорганизмов, поддерживает барьерную функцию эпителия, вырабатывает антибактериальные пептиды и регулирует гомеостаз нейтрофилов. Одним из плейотропных эффектов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), основных метаболитов, продуцируемых микробиотой, является их способность стимулировать дифференцировку моноцитов в макрофаги. КЦЖК кишечного происхождения влияют на иммунологическую среду в легких. Кроме того, взаимодействие кишечных бактерий с эпителием кишечника индуцирует дифференцировку Т-хелперов 17 (Th17) и способствует продукции IgA В-клетками. Нарушения микробиоты кишечника предрасполагают к сепсису за счет повышения проницаемости кишечного барьера и транслокации патобионтов к отдаленным органам [2]. Комменсальные грамотрицательные бактерии, которые экспрессируют ЛПС, активируют выработку IL-17A лимфоидными клетками, индуцируя сигнальный каскад рецептора TLR4. Последний вызывает усиление экспрессии колониестимулирующего фактора гранулоцитами плазмы и активирует механизмы врожденного иммунитета [22].

Сепсис оказывает разрушительное воздействие на состав микробиоты. Микробиота практически у всех пациентов с тяжелым сепсисом серьезно нарушена. Кишечная микробиота пациента с сепсисом характеризуется уменьшением разнообразия и количества комменсалов и чрезмерным ростом оппортунистических патогенов. Эти нарушения у пациентов в критическом состоянии связаны с множеством негативных последствий, таких как пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких, увеличение числа повторных инфекций и повторных госпитализаций [20]. Изменение комменсальной микробиоты может ограничить или блокировать ее защитные иммуномодулирующие эффекты и уменьшить выработку полезных метаболитов, таких как КЦЖК [2], во время тяжелой пневмонии и абдоминального сепсиса [29].

Провоспалительные механизмы развития сепсиса

Гипервоспаление при сепсисе обусловлено активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток, систем комплемента и коагуляции, усиленной продукцией цитокинов и кислородных радикалов. Неконтролируемая активность этих провоспалительных и прокоагулянтных механизмов играет ключевую роль в патогенезе сепсиса. Воспаление при сепсисе усиливается активированными нейтрофилами, которые высвобождают активные формы кислорода и протеазы, включая миелопероксидазу, эластазу и катепсин G. Протеазы входят в состав нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap, NET), которые представляют собой сети внеклеточных хроматиновых волокон, высвобождаемые активированными нейтрофилами, и помимо протеаз содержат антимикробные пептиды, гистоны и ДНК. NET вносят вклад в механизмы антибактериальной защиты, захватывая и убивая бактерии. Разрушение NET увеличивает бактериальную нагрузку и летальность при экспериментальном сепсисе, демонстрируя значение NET в защите хозяина. Кроме того, чрезмерное количество NET

при сепсисе приводит к нетозу (NETosis), повреждению сосудов и тканей и перегрузке системы коагуляции, способствуя диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС-синдрому), адгезии, активации и агрегации тромбоцитов, тромбозу и органной недостаточности. Образование NET является прогностическим фактором развития ДВС-синдрома и летальности у пациентов с сепсисом, что дополнительно указывает на роль NET в коагулопатии, связанной с сепсисом [1, 51, 58].

Среди многих элементов иммунитета, участвующих в гипервоспалении, связанном с сепсисом, особое место занимают цитокины. Термин «цитокиновый шторм» обозначает чрезмерное системное высвобождение провоспалительных цитокинов, которое играет важную роль в повреждении тканей. Высокие концентрации ферритина в плазме могут идентифицировать пациентов с сепсисом и синдромом, подобным «синдрому активации макрофагов» (macrophage activation-like syndrome, MALS), которые составляют 3–4% общего числа пациентов с сепсисом [27]. MALS у пациентов с сепсисом ассоциирован с ранней (в течение 10 дней) летальностью. Аутокринная петля гиперсекреции IL-1β приводит к цитокиновому шторму (IL-6, IL-18, ферритин и IFN-γ). Пациенты, отвечающие критериям «Сепсис-3» и MALS, характеризуются гепатобилиарной дисфункцией, цитопенией двух-трех клеточных линий, сильно повышенным уровнем макрофагального sCD163 и ДВС-синдромом. Гиперферритинемия считается биомаркером гипервоспаления [18]. Устранение таких цитокинов, как TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12 и IL-18, обеспечивает надежную защиту от повреждения органов и смерти [51].

Гипервоспаление при сепсисе усугубляется тесным взаимодействием между различными медиаторными системами. Между системой коагуляции и системой комплемента, происходящих из общих предковых путей, существуют тесные связи. Активация системы комплемента приводит к высвобождению анафилатоксинов C3a и C5a, которые обладают мощной провоспалительной активностью, включая привлечение и активацию лейкоцитов, эндотелиоцитов и тромбоцитов, регулируют сосудистый кровоток, повышают проницаемость сосудов и способствуют миграции и адгезии лейкоцитов. Неконтролируемая активация комплемента может повредить ткани и органы. Активация системы коагуляции считается частью врожденного иммунного ответа на вторгающийся патоген, определяемой термином «иммунотромбоз» [51]. Факторы коагуляции могут активировать систему комплемента и наоборот. Например, тромбин индуцирует образование C3a и C5a, а C5a — экспрессию фактора коагуляции тромбопластина (тканевого фактора) на эндотелиальных клетках. При патологических состояниях большое количество биоактивного тканевого фактора присутствует во внеклеточных микровезикулах, которые могут связываться с активированными тромбоцитами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками, усиливая коагуляцию. NET стимулируют активацию и агрегацию тромбоцитов, активированные тромбоциты привлекают и активируют нейтрофилы, снижая их порог образования NET [58]. Ингибирование коагуляции ослабляет антибактериальную защиту, а при сепсисе активация системы коагуляции становится несбалансированной, что приводит к микротромбозу. ДВС-синдром является наиболее тяжелым проявлением сепсис-ассоциированной коагулопатии и помимо тромбоза может привести к кровотечению. Ключевую роль в формировании протромботического состояния при сепсисе играет вызванное воспалением разрушение гликокаликса, покрывающего эндотелий и необходимого для поддержания его антикоагулянтных свойств. Тромбоциты дополнительно способствуют коагуляции и воспалению как непосредственно через межклеточные контакты (например, образование комплексов с лейкоцитами), так и косвенно через высвобождение протеаз и других медиаторов. Тромбоциты увеличивают адгезию эндотелиальных клеток и экстравазацию лейкоцитов в местах воспаления, усиливают активацию нейтрофилов, повышают активность факторов коагуляции [28].

Пироптоз — воспалительный тип программированной гибели клеток, который играет важную роль при сепсисе. Пироптоз разрушает инфицированные клетки и способствует высвобождению внутриклеточных патогенов для фагоцитоза и уничтожения иммунными клетками. Умеренный пироптоз защищает организм от инфекции, но чрезмерная активация пироптоза усугубляет течение сепсиса и септического шока. Целостность клеточной мембраны нарушается активностью инфламмасомы — белкового комплекса, который идентифицирует инфекционные стимулы и индуцирует активацию цистеин-аспартатных протеаз (каспаз), образующих микропоры в клеточной мембране с последу-

ющим ее разрывом, высвобождением цитоплазматического содержимого и выраженной воспалительной реакцией. При сепсисе каспазы-4/5/11 связывают ЛПС, продуцируемый внутриклеточными бактериями, а затем вызывают пироптоз. Из пироптотических клеток высвобождаются провоспалительные факторы, приводящие к цитокиновому шторму, и факторы коагуляции, приводящие к иммунотромбозу. На экспериментальных моделях сепсиса подтверждена эффективность стратегии лечения, заключающейся в ингибировании каспазы-1 и каспазы-11. Ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), действующий как DAMP и образующий молекулярный комплекс с ЛПС, активирует гасдермин D (gasdermin) — конечный эффекторный белок, который непосредственно запускает процесс пироптоза, что вместе с образованием пор в клеточной мембране необходимо для высвобождения тканевого фактора из пироптотических клеток. Пироптоз клеток печени коррелирует со степенью септического повреждения печени, при этом количество связанных с пироптозом белков, таких как каспаза-1 и инфламмасома NLRP3, увеличивается. Чрезмерная активация пироптоза гепатоцитов высвобождает большое количество воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-α и IL-1β, что еще больше усугубляет повреждение клеток печени. Ингибирование связанных с пироптозом белков может уменьшить повреждение печени. Исследование пироптоза при сепсисе с помощью Киотской энциклопедии генов и геномов (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) идентифицировало 15 узловых генов-хабов и механизмы, связанные с пироптозом. Центральные гены этой сети (*TNFA*, *IL1B*, *AKT1*, *CASP1* и *STAT3*) экспрессируются на высоком уровне в тканях легких, в тимусе и лимфоцитах. Анализ KEGG показал, что пироптоз играет жизненно важную роль при сепсисе через NLRP3-, PI3K/AKT- и MAPK/JNK-зависимые сигнальные пути [61].

Иммунная супрессия при сепсисе

«Нарушенный ответ хозяина на инфекцию», отраженный в определении «Сепсис-3» [46], относится к одновременным несбалансированному гипервоспалению и подавлению иммунитета. Противовоспалительные реакции регулируют воспаление, облегчают механизмы репарации и способствуют восстановлению гомеостаза. Однако при сепсисе несбалансированные противовоспалительные реакции могут привести к стойкой иммуносупрессии, что делает пациента восприимчивым к вторичным инфекциям, в том числе вызываемым реактивацией условно-патогенных микроорганизмов и латентных вирусов [50].

Отличительной чертой септической иммуносупрессии является дисфункция моноцитов и снижение способности генерировать TNF-α, IL-6 и другие провоспалительные цитокины в ответ на воспалительные стимулы («толерантность к ЛПС»), тогда как их способность секретировать противовоспалительные медиаторы, такие как IL-10 и антагонист рецептора IL-1, либо не изменена, либо усилена. Сниженная экспрессия на моноцитах крови антигенов HLA-DR служит суррогатным маркером сепсис-индуцированной иммуносупрессии [25]. Менее 5% изолированных у пациентов с сепсисом моноцитов проявляют нормальную реакцию на экзогенные воспалительные стимулы, что свидетельствует о глубокой системной дисфункции [59]. Противовоспалительный фенотип лейкоцитов крови в толерантном к ЛПС состоянии обнаружен в резидентных моноцитах пациентов, умерших от септического шока [33]. В перепрограммировании иммунных клеток при сепсисе участвует эпигенетическая регуляция экспрессии генов, в частности посредством модификаций гистонов и метилирования ДНК. Макрофаги, толерантные к ЛПС, обнаруживают репрессивную модификацию гистонов в промоторах генов, кодирующих IL-1β и TNF-α. Транскриптомика мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с сепсисом выявила экспансию уникальной популяции моноцитов CD14+, названной MS1, которая (в отличие от других моноцитов CD14+) демонстрирует иммуносупрессивный фенотип, а именно — сниженную экспрессию HLA класса II, NF-κB и TNF-α при стимуляции ЛПС [41].

Экзосомы — это циркулирующие в крови биологически активные фрагменты клеток, которые содержат белки и нуклеиновые кислоты (в том числе микроРНК). Во время сепсиса циркулирующие экзосомы играют противовоспалительную роль, усиливая иммуносупрессию, включая подавление экспрессии рецептора TLR4. У хирургических больных с сепсисом подавлен иммунный ответ на стресс и бактерии и значительно снижена экспрессия белков, связанных с иммунитетом. В системе *in vitro* моноциты, обработанные экзосомами, изолированными из крови пациентов с сепсисом, продемонстрировали значительное снижение продукции

TNF-α по сравнению с моноцитами, обработанными экзосомами от пациентов без сепсиса из контрольной группы (246 vs 1684 пг/мл). Это предполагает регуляторную роль циркулирующих экзосом в TLR4-сигналинге и генерации TNF-α. Одним из важных аспектов иммунной регуляции является способность подавлять начальную провоспалительную фазу, чтобы предотвратить пагубные последствия длительного воспаления. Авторы предположили, что через циркулирующие экзосомы моноцитарного происхождения иммунная система формирует системный регуляторный сигнал перехода от провоспалительного ответа к противовоспалительному [59].

Иммуносупрессия у пациентов с сепсисом вовлекает различные типы иммунных клеток. Развивается истощение популяций дендритных клеток, Т- и В-клеток вследствие усиленного апоптоза (особенно В-клеток памяти), функциональное истощение Т- и В-клеток. Происходит также эпигенетическое перепрограммирование клеток, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, костимулирующих и антигенпрезентирующих молекул, повышение экспрессии противовоспалительных цитокинов и ингибирующих молекул контрольных точек. Истощенный фенотип оставшихся В-лимфоцитов характеризуется сниженной экспрессией молекул HLA класса II и повышенной продукцией противовоспалительного цитокина IL-10. Нарушение аутофагии, которая удаляет избыточные или дисфункциональные клеточные компоненты, также способствует иммуносупрессии [51]. Т-клетки CD8 крови, селезенки и легких пациентов с сепсисом демонстрируют нарушение цитотоксической функции и ослабленную продукцию IL-2 и IFN-γ. Нейтрофилы проявляют при сепсисе нарушение миграции к различным хемоаттрактантам и киназной активности по сравнению с пациентами в крайне тяжелом состоянии без инфекции, что указывает на иммуносупрессивный фенотип септических нейтрофилов. Противовоспалительная среда при сепсисе формируется увеличением количества клеток-супрессоров миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), которые стимулируют рост регуляторных Т-клеток (Treg) и ингибируют функции эффекторных иммунных клеток, особенно лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток [24]. Уникальный для пациентов с сепсисом фенотип моноцитов CD14+, обозначенный MS1, определяется высокой экспрессией генов *RETN*, *S100A8*, *ALOX5AP* и *IL1R2* и ассоциирован с сепсис-индуцированной иммуносупрессией. Генная сигнатура клеток MS1 отличает сепсис от стерильного воспаления [41]. В системах совместного культивирования клетки MS1 ингибировали пролиферацию Т-клеток и активацию эндотелиальных клеток, что свидетельствует об их иммуносупрессивных свойствах [42].

В подавлении иммунитета, вызванном сепсисом, участвуют регуляторы иммунных контрольных точек — мембраносвязанные белки и их лиганды, которые направляют иммунный ответ (ингибирующий или стимулирующий) на специфический антиген. Регулятор контрольной точки, изучаемый в контексте сепсиса, — белок PD-1 (programmed cell death-1). У пациентов с сепсисом наблюдается повышенная экспрессия рецептора PD-1 (programmed cell death-1) на Т-клетках, моноцитах и гранулоцитах. Активация PD-1 на Т-клетках приводит к высвобождению иммуносупрессивных молекул и апоптозу. Повышенная экспрессия рецептора PD-1 на Т-клетках и его лигандов PD-L1 и PD-L2 на антигенпрезентирующих клетках ассоциирована с нарушением пролиферативной способности и апоптозом Т-клеток, лимфопенией, увеличением частоты нозокомиальных инфекций и повышенной летальностью пациентов с сепсисом [55].

Повышенная экспрессия PD-L1 на моноцитах и нейтрофилах коррелирует со сниженной способностью к фагоцитозу, а антитела против PD-1 усиливают фагоцитарную способность лейкоцитов крови у пациентов с сепсисом. Ингибиторы PD-1 и/или PD-L1 отменяют вызванную сепсисом иммуносупрессию, как показали результаты клинических испытаний фазы I и фазы II антител против PD-L1 у пациентов с сепсисом [25, 26, 57]. Негативный регулятор контрольных точек CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4), экспрессируемый на Т-клетках, связывает антигены В-клеточной активации B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Антитела против CTLA4 подавляют индуцированный сепсисом апоптоз в селезенке и увеличивают выживаемость [51].

На экспериментальной модели показано, что сепсис-ассоциированная пневмония вызывает длительные эпигенетические изменения, которые запускают толерогенную программу обучения резидентных альвеолярных макрофагов и снижают их способность фагоцитировать бактерии [43]. В макрофагах костного мозга мышей, выздоровевших после абдоминального сепсиса, подавлена экс-

прессия эпигенетического фермента MLL1 (mixed-lineage leukemia 1). Эпигенетические модификации, инициированные сепсисом в стволовых клетках костного мозга, приводят к длительному нарушению функции периферических макрофагов [16]. Это означает, что иммуносупрессивные изменения сохраняются в последующих поколениях лейкоцитов, что может иметь долгосрочные последствия, связанные с заболеваемостью и летальностью.

Связанная с сепсисом иммунная супрессия, кроме апоптоза, который уменьшает репертуар эффекторных иммунных клеток, и истощения популяций иммунных клеток, особенно Т-клеток CD4 и CD8, В-клеток, естественных клеток-киллеров и дендритных клеток, характеризуется перепрограммированием антигенпрезентирующих клеток, снижением экспрессии HLA-DR и способности продуцировать провоспалительные цитокины при стимуляции. Дефицит этих важнейших эффекторных функций делает пациентов восприимчивыми к вторичным оппортунистическим инфекциям и реактивирует латентные вирусы [50]. Апоптоз, индуцированный усиленной экспрессией иммуносупрессирующих регуляторов контрольных точек, считается важным фактором летальности, связанным с сепсисом, ингибирование апоптоза повышает выживаемость в экспериментальных моделях сепсиса. Мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с сепсисом демонстрируют сниженную способность к продукции цитокинов (характерная черта иммуносупрессии) наряду с метаболическими дефектами, о которых свидетельствует снижение содержания АТФ и НАД+, продукции лактата и потребления кислорода, — состояние, называемое иммунометаболическим параличом. В частности, В-лимфоциты при сепсисе демонстрируют фенотип функционального истощения со сниженной экспрессией антигенов HLA класса II и повышенной продукцией противовоспалительного цитокина IL-10 [58].

Центральная нервная система (ЦНС) участвует в регуляции иммунного ответа. Повреждение ЦНС при сепсисе может привести к сепсис-ассоциированной энцефалопатии и нарушению физиологических взаимодействий между ЦНС и иммунной системой. Экспериментальные исследования связывают сепсис-ассоциированную дисфункцию головного мозга с различными иммуносупрессивными эффектами в периферии, включая поляризацию моноцитов/макрофагов типа М2, снижение реакции дендритных клеток на стимуляцию TLR, нарушение фагоцитоза и продукции активных форм кислорода нейтрофилами, дисбаланс между Treg-клетками и субпопуляциями провоспалительных Т-лимфоцитов. Дисфункция нейромодуляторных механизмов при сепсис-ассоциированной энцефалопатии приводит к возникновению порочного круга между повреждением головного мозга и прогрессирующим аномальным иммунным ответом [40].

Некоторые генетические факторы иммуносупрессии

Различные генетические варианты иммунных контрольных точек, рецепторов распознавания структур патогенов, цитокинов и других иммунных факторов в значительной степени коррелируют с клиническим течением и/или летальностью от сепсиса. Цитотоксический белок Т-лимфоцитов CTLA4 оказывает ингибирующее действие на иммунный ответ и предотвращает чрезмерную реакцию иммунной системы. Полиморфизм rs231775 *CTLA4* (49 A/G) вызывает замену треонина на аланин в молекуле рецептора CTLA4. Мутантный генотип rs231775 GG связан с усиленной активацией и пролиферацией Т-клеток и чаще встречается у пациентов с ревматоидным артритом и аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, чем в общей популяции. В моноцентровом исследовании получены данные о сайте rs231775 *CTLA4* как прогностическом факторе для выживаемости пациентов с сепсисом. Анализ выживаемости взрослых пациентов с сепсисом в трех хирургических отделениях интенсивной терапии (ОИТ) выявил сниженный риск 28- и 90-дневной летальности у пациентов с генотипом *CTLA4* rs231775 GG по сравнению с риском у носителей аллеля А. Снижение экспрессии на клеточной поверхности CTLA4 и последующее усиление активации и пролиферации Т-клеток у пациентов с генотипом GG могут быть полезными на иммуносупрессивной стадии сепсиса. Другими словами, генотип GG ослабляет ингибирующую функцию CTLA4, что приводит к менее выраженной сепсис-ассоциированной иммуносупрессии и, следовательно, улучшению клинического течения, особенно в поздней фазе сепсиса [37].

Трансмембранный белок TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3) принадлежит к семейству иммунорегуляторных белков TIM и экспрессируется на цитотоксических Т-клетках CD8, Т-клетках CD4, естественных клетках-киллерах,

регуляторных Т-клетках (Treg), миелоидных, тучных и дендритных клетках и участвует во врожденном и адаптивном иммунном ответе. В зависимости от лиганда, типа экспрессирующих клеток и иммунного статуса человека рецептор TIM-3 либо ингибирует, либо стимулирует иммунный ответ. Гиперэкспрессия TIM-3 подавляет TLR-опосредованную продукцию провоспалительных цитокинов и снижает реактивность макрофагов. Связывание TIM-3 с одним из его лигандов, галектином-9, вызывает апоптоз в Т-клетках CD4 и цитотоксических Т-клетках CD8. Два полиморфизма в гене *HAVCR2*, кодирующем белок TIM-3: миссенс-мутация в сайте rs1036199 (замена аргинина на лейцин) и мутация в сайте rs10515746, активирующая промотор, ассоциированы с повышенной восприимчивостью к аутоиммунным заболеваниям, таким как ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Исследование с участием 712 пациентов из трех хирургических ОИТ с клинически определенным сепсисом выявило связь генотипов *HAVCR2* rs1036199 CC и *HAVCR2* rs10515746 AA с повышением 28-дневной летальности при сепсисе. Авторы предполагают, что ослабленная функция и/или измененная экспрессия TIM-3 ответственны за несбалансированную гомеостатическую иммунную регуляцию и воспалительный ответ у носителей этих генетических вариантов. Однако механизмы, лежащие в основе выявленных ассоциаций, остаются невыясненными [36].

Коэкспрессия белков PD-1 и LAG3 синергетически ингибирует Т-клетки CD4 и CD8, что коррелирует с более высокой летальностью и продолжительностью пребывания в больнице. Полиморфизм rs951818 (A/C) в гене *LAG3* (lymphocyte-activation gene 3) влияет на тяжесть состояния и риск смерти пациентов с сепсисом в хирургических ОИТ. Гомозиготные по А-аллелю *LAG3* rs951818 пациенты показали более низкую 28-дневную летальность по сравнению с носителями С-аллеля. Предположительно, генетические варианты *LAG3* rs951818 регулируют экспрессию LAG3, а изменение уровня экспрессии LAG3 и/или нарушение функции белка являются причиной преимущества rs951818 AA-генотипа LAG3 в выживаемости при сепсисе. Генетическое профилирование вариантов *LAG3* отдельно или в сочетании с другими генетическими маркерами представляет собой перспективный подход к стратификации риска у пациентов с сепсисом. Индивидуальное терапевтическое воздействие на иммунные контрольные точки, такие как LAG3, может в будущем стать компонентом терапии сепсиса [35].

СУБФЕНОТИПЫ И ЭНДОТИПЫ СЕПСИСА

Сепсис — это «зонтичный» термин, который объединяет пациентов с множеством разнообразных характеристик, связанных с их основной инфекцией, степенью и фазой иммунного ответа, а также с различиями в геномике и сопутствующих заболеваниях. И поэтому, несмотря на многообещающие результаты некоторых вмешательств при сепсисе, в многочисленных крупномасштабных рандомизированных клинических испытаниях с тщательно разработанным дизайном, которые включали гетерогенные группы пациентов с «сепсисом», ни одно из них не показало убедительного положительного влияния на выживаемость [6, 53]. Основная причина, почему все клинические испытания иммуномодулирующих агентов, в которых пытались улучшить исход сепсиса, потерпели неудачу, заключается в применении универсального подхода к таким пациентам, при котором не была принята во внимание гетерогенность эпидемиологии, микробиологии и иммунологии этого синдрома [17, 32]. Определение «Сепсис-3» отличает сепсис (дисфункция органов, связанная с инфекцией) от инфекции *per se* [46], но не отражает гетерогенность патофизиологии этого синдрома и противоречит сложности и широте иммунных механизмов, вовлеченных в сепсис, который характеризуется одновременно гипервоспалением и иммуносупрессией. В связи с этим диагностические и терапевтические стратегии в области сепсиса, относящиеся к прецизионной медицине, учитывающие индивидуальные особенности пациента, находятся в зачаточном состоянии. Стратификация пациентов на группы с общими особенностями может улучшить эффекты терапии, направленной на определенные патофизиологические механизмы, в частности, если классификация пациентов основана на характеристике иммунного ответа [47]. Согласованная терминология для обозначения групп отсутствует; авторы используют термины «эндотип» для обозначения биологического субтипа, соответствующего общему основному патофизиологическому механизму с определенными транскриптомными сигнатурами, и «субфенотип» для обозначения одинакового набора

признаков, не обязательно связанных общим патофизиологическим механизмом. Несмотря на сходство между субфенотипами и эндотипами, описанными разными группами исследователей, имеются четкие различия, так как эти феномены являются производными от разных характеристик пациентов [39, 51]. Эндотипы сепсиса можно использовать для разделения пациентов с сепсисом на группы с разными иммунными профилями и исходами [58]. Значение идентификации эндотипов и субфенотипов в характеристике пациентов с сепсисом состоит в том, чтобы лечение могло быть направлено на тех, кто с наибольшей вероятностью ответит на него [54], так как клинико-молекулярные характеристики («субфенотипы») и патобиологические механизмы («эндотипы») гетерогенного фенотипа сепсиса определяют разные ответы на терапию [12].

На основе панелей медиаторов воспаления в сочетании с клиническими показателями идентифицированы два воспалительных субфенотипа сепсис-ассоциированного ОРДС, по-разному реагирующие на некоторые виды терапии, включая стратегию высокого или низкого положительного давления в конце выдоха и разные виды инфузионной терапии [30]. Гипервоспалительный субфенотип характеризуется более высокими уровнями IL-6, IL-8, sTNFR1 и показателей использования вазопрессоров и более низкими уровнями циркулирующего С-белка, чем гиповоспалительный субфенотип. В другом рандомизированном исследовании алгоритм машинного обучения определил, что соотношение IFNγ/IL-10 является хорошим биомаркером для принятия решения о назначении гидрокортизона при септическом шоке [31].

Исследование S.V. Bhavani и соавт. [7] выявило четыре субфенотипа на основе траектории изменений температуры: «гипертермический, медленно разрешающийся» (14,9%), «гипертермический, быстро разрешающийся» (23,2%), «нормотермический» (32,8%) и «гипотермический» (29,1%), с разными показателями летальности (самые высокие у пациентов с гипотермией), концентрациями воспалительных маркеров (самые высокие у пациентов с гипертермическим, медленно разрешающимся субфенотипом), возрастом и частотой сопутствующих заболеваний. На основе данных, полученных при поступлении пациента в отделение неотложной помощи, C.W. Seymour и соавт. идентифицировали четыре клинических субфенотипа: субфенотип-α (с частотой 33%, меньшей дисфункцией органов и летальностью 2%), субфенотип-β (с частотой 27%, бóльшим числом хронических заболеваний, нарушением функции почек и летальностью 5%), субфенотип-γ (с частотой 27%, более сильным воспалением, гипертермией и летальностью 15%) и субфенотип-δ (с частотой 13%, повышенным уровнем лактата, гипотензией и летальностью 32%) [44].

У пациентов с септическим шоком также существует большая фенотипическая изменчивость, которую необходимо учитывать при выборе терапии. Ретроспективный анализ исходных уровней 23 клинических переменных 1023 пациентов с ранним септическим шоком из 20 больниц и валидационной когорты (381 пациент из 11 больниц) с использованием иерархической кластеризации идентифицировал 5 фенотипов, характеризующихся стойкими уникальными паттернами органной недостаточности и цитокиновыми сигнатурами, при этом группа с самой высокой летальностью характеризовалась прежде всего дисфункцией печени и коагулопатией, группа умеренного риска — в первую очередь дыхательной недостаточностью, неврологической дисфункцией и дисфункцией почек, в то время как фенотипы низкого риска не имели высокой степени органной недостаточности. Исследование профилей биомаркеров плазмы обнаружило значительные различия между этими клиническими фенотипами. Уровни IL-6 и показателей эндотелиальной дисфункции и коагуляции на момент поступления были самыми высокими при типе септического шока с гепатобилиарной дисфункцией и коагулопатией. Это подтверждает, что идентифицированные фенотипы представляют собой разные сущности с различной патофизиологией. Анализ пациентов с септическим шоком, а не всех пациентов с сепсисом, обеспечивает более подробную и точную дифференциацию клинических признаков по типам. Учитывая, что фенотипы септического шока идентифицированы исключительно по исходным характеристикам, можно рандомизировать пациентов с септическим шоком на ранней стадии, чтобы сравнивать таргетные методы лечения, вместо подхода «всех под одну гребенку», который безуспешно использовался в клинических испытаниях. Важно отметить, что подход, основанный на фенотипах, снизит потенциальный вред иммуномодулирующей терапии. Например, подавление иммунного ответа может нанести вред пациентам

с сильной, но адекватной реакцией на инфекцию, но может быть полезным пациентам с самыми высокими уровнями IL-6 [3].

Фенотипическое группирование больных сепсисом по видимым признакам заменяется эндотипическим подходом, определяемым патобиологическим механизмом. Использование эндотипов для отбора пациентов в клинических испытаниях при сепсисе — шаг на пути к трансляции результатов исследований в клиническую практику. Несколько групп исследователей изучали эндотипы сепсиса на основе профилей генной экспрессии лейкоцитов цельной крови. Исследование Genomic Advances in Sepsis (GAinS) выявило две транскриптомные сигнатуры ответа на сепсис, названные SRS1 и SRS2 (sepsis response signatures). Эндотип SRS1 соответствует иммуносупрессивному фенотипу с профилями генной экспрессии, указывающими на толерантность к эндотоксину, подавление экспрессии антигенов HLA класса II и функциональное истощение Т-клеток, и ассоциирован с более высокой 14-дневной летальностью [15].

У пациентов с сепсис-ассоциированной внебольничной пневмонией на основании данных полного транскриптома цельной крови идентифицированы три эндотипа: «воспалительный» (активация врожденного иммунитета и более высокая летальность), «адаптивный» (активация адаптивного иммунного ответа и более низкая летальность) и «коагулопатический» (дегрануляция тромбоцитов и дисфункция коагуляции; более пожилой возраст и более высокая летальность пациентов) [48]. Воспалительная группа наиболее точно соответствовала эндотипу SRS1, а адаптивная группа — эндотипу SRS2, ранее установленным E.E. Davenport и соавт. [15]. В клиническом исследовании VANISH (Vasopressin vs. Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock), изучавшем эффект кортикостероидов у пациентов с септическим шоком с использованием панели из 7 генов, обнаружено, что терапия кортикостероидами связана с отсутствием эффекта лечения у пациентов с относительно иммуносупрессивным эндотипом SRS1 и повышенной летальностью пациентов с относительно иммунокомпетентным эндотипом SRS2 [4, 60]. Важно отметить, что терапия кортикостероидами оказалась вредной для пациентов с эндотипом SRS2 (эти пациенты имели значительно более высокую летальность при назначении кортикостероидов по сравнению с группой плацебо) и продемонстрировала отсутствие эффекта лечения у пациентов с SRS1. Это означает, что данный метод классификации имеет важное значение для принятия терапевтических решений.

W.J. Wiersinga и T. van der Poll описали четыре транскриптомных эндотипа сепсиса, обозначенных Mars1–Mars4 (molecular endotypes for sepsis 1–4) [58]. Полногеномные профили генной экспрессии получены при анализе образцов крови, взятых при поступлении пациентов в ОИТ. Эндотип Mars1 связан с повышенной летальностью в разных когортах (наихудший результат в отношении 28-дневной летальности — 39% по сравнению с 22% у Mars2, 23% — у Mars3 и 33% — у Mars4), а его профиль генной экспрессии указывает на подавление врожденного и адаптивного иммунитета. Пациенты с эндотипом Mars3 имеют относительно низкий риск летальности, а его транскриптомный профиль указывает на активацию адаптивного иммунитета и усиление функции Т-клеток. В качестве валидационной когорты использовали данные исследования VANISH [4, 60]. Сравнительный анализ выявил совпадение между эндотипами Mars3 и SRS2.

Исследование транскриптомного профиля у детей с септическим шоком выявило эндотипы с различными эффектами лечения кортикостероидами. Пациенты с септическим шоком эндотипа A, получавшие гидрокортизон или плацебо, имели уровень 28-дневной летальности 46 и 22% соответственно, тогда как уровень летальности пациентов с эндотипом B, получавших гидрокортизон или плацебо, составлял 19 и 22%. Эндотип A отличается от эндотипа B общей репрессией 100 генов. Поскольку эти гены соответствуют адаптивному иммунитету и сигналингу глюкокортикоидных рецепторов, авторы сделали вывод, что пациенты с эндотипом A имеют относительное подавление адаптивного иммунитета и что связь между кортикостероидами и худшими исходами у этих пациентов отражает дальнейшее подавление адаптивной иммунной системы. Существует частичное совпадение между эндотипами A/B и эндотипами SRS1/SRS 2. Среди пациентов с эндотипом A, отнесенных к группе SRS2, которые были рандомизированы для получения гидрокортизона, уровень летальности составил 62% по сравнению с 27% среди пациентов с эндотипом B, отнесенных к группе SRS2. Это означает, что две стратегии эндотипирования предоставляют дополнительную, а не дублирующую информацию [60].

Исследование A. Baghela и соавт. [6] выявило пять эндотипов раннего сепсиса, названных «нейтрофильный-супрессивный» (NPS, активация нейтрофилов и подавление иммунитета), «воспаление» (INF, усиленный провоспалительный ответ), «врожденный иммунитет» (IHD, интерлейкиновый сигналинг), «интерферон» (увеличение IFN-α, β, γ) и «адаптивность» (ADA, активация различных путей, регулирующих адаптивный иммунитет), каждый из которых основан на ~200 уникальных дифференциально экспрессирующихся генах. Цель исследования состояла в том, чтобы идентифицировать новые маркеры транскрипционной диагностики и стратификации риска, когда у пациентов проявляются неспецифические клинические признаки, а диагноз сепсиса еще не установлен. Эти 5 эндотипов были идентифицированы у пациентов в раннюю стадию сепсиса в течение первых 2 часов после госпитализации в отделение неотложной помощи.

Секвенирование РНК крови и клинические данные собраны у 348 пациентов в отделениях неотложной помощи и ОИТ в больницах Нидерландов, Колумбии, Канады и Австралии, а также у 44 здоровых людей из контрольной группы. Профили генной экспрессии проанализированы с использованием машинного обучения для выявления клинически значимых генных сигнатур, отражающих тяжесть заболевания, дисфункцию органов, летальность и эндотипы сепсиса. Полученные сигнатуры генной экспрессии предсказывают органную дисфункцию и летальность пациентов. Эти иммунные сигнатуры образуют связную биологическую программу со специфическими, но перекрывающимися механизмами и предшествуют началу тяжелого сепсиса, обеспечивая возможность ранжировки пациентов с ранним сепсисом. Авторы разработали классификационную модель для точного прогнозирования эндотипа на основе количественной оценки экспрессии 40 генов в цельной крови независимо от стадии заболевания, происхождения и локализации инфекции. Идентифицированные эндотипы ранней экспрессии генов стабильны и ассоциируются с тяжестью сепсиса и риском смерти. Эндотип NPS характеризует наиболее тяжелых пациентов. Повышенное содержание нейтрофилов, подавление некоторых воспалительных маркеров и адаптивных сигнальных путей и тенденция к развитию иммуносупрессии указывают на то, что эндотип NPS имеет более неблагоприятный прогноз. Пути подавления иммунного ответа включают костимуляцию CD28, фосфорилирование CD3/TCR, иммунорегуляторные взаимодействия лимфоидных и нелимфоидных клеток, сигналинг PD-1, IFN-γ и транслокацию тирозинкиназы ZAP-70 (ZAP-70 — ключевая молекула Т-клеточной активации) в иммунологические синапсы. Другой тяжелый эндотип, воспалительный (INF), приводит к усилению множественных воспалительных путей, экспрессии элементов сигнальных путей IL2/STAT5, IL-6/JAK/STAT3, интерферонов и TNF-α/NF-κB. Повышенное отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов связано с плохим исходом, а сепсис-индуцированная дисфункция нейтрофилов — с повышенным риском внутрибольничных и вторичных инфекций, более тяжелой симптоматикой и летальностью у пациентов с эндотипами NPS и INF. Эндотипы NPS и INF ассоциированы с более высокими баллами по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — клиническая оценка состояния органов дыхания, печени, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, почек и коагуляции) в дальнейшем, более длительным пребыванием в больнице и 2,7-кратным увеличением числа положительных результатов посева крови. Воспалительный профиль эндотипа INF определяет группу пациентов, состояние которых может улучшиться с помощью таргетной противовоспалительной терапии. Эндотипы IFN, IHD и ADA предполагают тщательный мониторинг без немедленного начала антибиотикотерапии, что потенциально снижает чрезмерное использование антибиотиков. AUC (area under ROC-curve — площадь под характеристической кривой диагностического теста, является характеристикой качества классификации; чем больше значение AUC, тем точнее модель классификации) этой сигнатуры 0,96, чувствительность 81%; специфичность 95%. Таким образом, механизмы развития сепсиса можно наблюдать уже при поступлении в отделение неотложной помощи, до того, как будет поставлен формальный диагноз. Это означает, что разработка средств диагностики и таргетной терапии должна быть сосредоточена на пациентах с ранней стадией сепсиса [6].

Для изучения иммунологических функций, определения эндотипов сепсиса и перехода к индивидуализированному лечению пациентов с сепсисом (выявления групп пациентов с меньшей гетерогенностью и более высокой вероятностью положительного ответа на таргетную терапию) разработан прототип

панели иммунного профилирования (immune profiling panel, IPP) как полностью автоматизированный мультиплексный инструмент, измеряющий уровни экспрессии 26 генов [32]. Выбор генов IPP основан на имеющихся знаниях о генах, связанных с прогнозированием летальности при сепсисе и сепсис-ассоциированной иммуносупрессии, и путях, участвующих в иммунопатологии сепсиса (таких как анергия моноцитов, антигенная презентация, лимфоцитопения и т.д.). Результаты оценивали с использованием алгоритмов машинного обучения. Эффективность прогнозирования 30-дневной летальности по экспрессии набора генов IPP соответствует AUC 0,804, в то время как AUC общего генофонда (n = 7122 гена) — 0,787. Транскриптомная сигнатура, связанная с иммунитетом, из набора генов IPP передает важную информацию для прогнозирования 30-дневной летальности при отборе проб в 1-й день после госпитализации в ОИТ, но более высокая прогностическая эффективность может быть достигнута при анализе экспрессии генов в более поздние моменты времени (на 3-й день после поступления и позднее), когда иммунологические траектории начинают расходиться у пациентов, которые выживут после сепсиса, и пациентов, которые в конечном итоге умрут. Этот вывод согласуется с накопленными данными по иммунологии сепсиса, указывающими на то, что иммуносупрессия развивается у пациентов с сепсисом только через несколько дней острого воспаления [8, 52]. В целом набор генов IPP дает такую же прогностическую информацию о 30-дневной летальности при сепсисе, как и генный пул, общий для разных микрочипов, но с возможностью получения результата менее чем за час непосредственно «у постели больного». Для подтверждения этих выводов необходимы проспективные исследования с использованием набора генов IPP [32].

Модели с большим количеством предикторов склонны к искажению результата, что ограничивает прогностическую точность на разных технологических платформах или в разных клинических условиях. Учитывая иногда слабую корреляцию между уровнями экспрессии одного и того же гена, измеренными в одном и том же образце, но с использованием разных технологических платформ, реальная связь между генной сигнатурой IPP и 30-дневной летальностью строго не доказана. Хотя для диагностики и прогнозирования сепсиса разработано множество генных сигнатур, ни одна из них до сих пор не оказалась достаточно надежной, чтобы ее можно было преобразовать в клинически пригодный инструмент, отчасти из-за низкой воспроизводимости, особенно если они проанализированы на разных платформах [10]. Независимо от кросс-платформенных разночтений, диагностические инструменты на основе транскриптомики при сепсисе могут не учитывать всю доступную информацию для прогнозирования исходов. Именно поэтому при оценке инструмента, основанного на транскриптомике, следует убедиться, что данные о генной экспрессии предоставляют информацию независимо от клинических показателей. Стэнфордский мультикогортный анализ прогнозирования летальности с помощью моделей, включающих как клинические, так и транскриптомные данные, показал постоянное (хотя и не всегда значимое) увеличение AUC при дополнении клинических данных профилем генной экспрессии [49].

В совокупности эти исследования показывают, что транскриптомы лейкоцитов крови можно использовать для разделения пациентов с сепсисом на разные группы с различными иммунными профилями, разным ответом на специфическую терапию сепсиса и клиническим исходом. Примечательно, что эндотипы, полученные с помощью беспристрастных методов кластеризации, различаются в разных исследованиях, и необходим консенсус в отношении классификации пациентов с сепсисом на основе транскриптомных данных. Кроме того, транскриптомные технологии исследования иммунного ответа при сепсисе могут раскрыть механизмы иммунной регуляции и идентифицировать биомаркеры для таргетной терапии при сепсисе, а алгоритмы контролируемого машинного обучения позволяют обработать большие наборы клинических, физиологических и иммунологических данных, увеличить обобщаемость результатов исследований при сепсисе, идентифицировать в будущем полную диагностическую и прогностическую генную сигнатуру и обнаружить значимые закономерности, подсказывающие терапевтические вмешательства. Следует уделять больше внимания отдаленным последствиям сепсиса, таким как когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания и повышенная частота повторных госпитализаций. Основная задача на ближайшие годы будет заключаться в том, чтобы транслировать знания о молекулярных механизмах сепсиса в методы лечения, которые улучшат результаты лечения пациентов [58].

МикроРНК при сепсисе

МикроРНК (miR) представляют собой небольшие молекулы РНК, которые гибридизуются с гомологичными участками мРНК для деградации или ингибирования их трансляции. МикроРНК играют центральную роль в контроле многих биологических процессов, и нарушение их экспрессии связано с развитием онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и метаболических заболеваний. Для сепсиса характерны ранняя иммунная гиперактивация и поздняя иммуносупрессия. Соответственно, активность микроРНК, обладающих противовоспалительной активностью, может быть полезной в ранней фазе сепсиса, но вредной в поздней, иммуносупрессивной, фазе. Напротив, микроРНК, обладающие провоспалительной активностью, могут быть вредными при раннем, но полезными при позднем сепсисе. Инфекция и стресс модулируют экспрессию микроРНК. Стабильность, простая структура и экспрессия микроРНК в крови и других биологических жидкостях делают их перспективными биомаркерами сепсиса. В последнее десятилетие микроРНК находились в центре внимания интенсивных исследований в области критических заболеваний и сепсиса. Понимание способов действия и влияния микроРНК на воспалительную и антимикробную защиту резко возросло, однако еще не улучшило клиническое ведение пациентов. Возможно, в будущем стратегии вмешательства с миметиками или антагомирами (искусственно синтезированными олигонуклеотидами, блокирующими действие микроРНК) помогут сбалансировать иммунные реакции во время сепсиса. Только на портале ClinicaTrials.gov по состоянию на 2 марта 2023 года выложены 14 клинических исследований сепсиса на основе микроРНК, из которых 5 — закончены.

МикроРНК и клетки врожденного иммунитета

МикроРНК модулируют иммунные сигналы, нацеливаясь на позитивных или негативных участников иммунных сигнальных путей. Этот процесс очень динамичен. Экспрессия микроРНК повышается или понижается в ответ на DAMP. Например, miR-146a и miR-155 активируются, а miR-27a и miR-532-5p подавляются в макрофагах, подвергшихся воздействию ЛПС. Кроме того, одна микроРНК регулирует множество мРНК, а одна мРНК регулируется различными микроРНК. Следовательно, действие микроРНК на мишени может быть аддитивным или антагонистическим [5].

Регулируя экспрессию транскрипционных факторов, сигнальных белков и факторов роста, микроРНК влияют на гемопоэз и модулируют активность врожденного и адаптивного иммунитета, функции зрелых клеток врожденного иммунитета, включая миграцию, фагоцитоз, эфероцитоз, продукцию цитокинов, иммунную толерантность, ремоделирование тканей и развитие опухолей. Макрофаги демонстрируют континуум функциональных состояний от провоспалительного фенотипа M1 до противовоспалительного M2. MiR-155 активируется в макрофагах M1. Генетический нокаут miR-155 и антагомир miR-155 снижает экспрессию iNOS, IL-1β, IL-6, IL-12 и TNF в макрофагах M1. Около половины из 650 генов, составляющих сигнатуру M1, зависят от miR-155. Аналогичным образом miR-223 регулирует активацию макрофагов M2. В целом многие микроРНК ассоциированы с поляризацией/активностью макрофагов M1 (miR-9, miR-26a-2, miR-125a-3p, miR-125b, miR-127, miR-155-5p, miR-181a, miR-204-5p, miR-451) и макрофагов M2 (miR-27a, miR-29b-1, miR-34a, miR-124, miR-125a-5p, miR-132, miR-143-3p, miR-145-5p, miR-146a-3p, miR-193b, miR-222, miR-223, let-7c). МикроРНК влияют на дифференцировку, размножение и биологическую активность супрессорных клеток MDSC, ассоциированных с заболеваемостью и летальностью от сепсиса. Таким образом, микроРНК формируют как антимикробную защиту, связанную с воспалением, так и иммуносупрессию, причем одна микроРНК может регулировать оба аспекта в зависимости от клеточного контекста и условий [5].

MiR-15a и miR-16 считаются противовоспалительными микроРНК. Бактериальная инфекция и ЛПС увеличивают количество miR-15a/16 в макрофагах. Дефицит miR-15a/16 увеличивает экспрессию TLR4, фагоцитоз и уничтожение бактерий макрофагами. Количество miR-15a и miR-16 (а также miR-21, miR-125b, miR-126, miR-146a, miR-155, miR-181b, miR-223) увеличено в сыворотке пациентов с сепсисом, особенно у невыживших. Уровни miR-15a и miR-16 повышены у пациентов с неонатальным сепсисом по сравнению с новорожденными с респираторной инфекцией или пневмонией без сепсиса. В целом экспрессия miR-15a и miR-16 обычно увеличена у пациентов с сепсисом [5].

MiR-143 считается противовоспалительной микроРНК. Высокие уровни miR-143

связаны со сниженной экспрессией негативного регулятора апоптоза белка BCL2, а также с супрессией генов-мишеней, связанных с воспалением. MiR-143 ослабляет воспалительные реакции в верхних дыхательных путях и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), снижает уровни IL-2 и TNF-α и апоптоз альвеолярных эпителиоцитов. Количество miR-143 (а также miR-93, MiR-223 и miR-424) увеличивается у пациентов с сепсисом. Уровни miR-143 коррелируют с иммунопараличом Т-клеток и оценкой состояния по шкалам SOFA и APACHE II (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II; оценка риска смерти в ОИТ). Дискриминационная способность miR-143 в Т-клетках работает с AUC 0,95. Уровень miR-143 может быть ценным дополнением к комбинированным инструментам оценки риска [5].

Экспрессия miR-146a и miR-146b индуцируется микробными компонентами и негативно влияет на провоспалительный сигналинг в клетках врожденного иммунитета, экспрессию цитокинов IFNγ и TNF-α, а также цитотоксичность естественных клеток-киллеров, сдерживает воспаление и пролиферацию миелоидных клеток. MiR-146a экспрессируется в различных типах клеток иммунной системы, включая дендритные, Т-лимфоциты CD8, Tfh-, Th1-, Thr- и Th17-клетки (моноциты и макрофаги, и является важным регулятором как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Мишенями miR-146a являются несколько эффекторов TLR4, включая TRAF6, IRAK1, IRAK2, IRF3 и IRF5. Агомир miR-146a (синтетическая двуцепочечная микроРНК) и плазмида, экспрессирующая miR-146a, снижают уровни воспалительных цитокинов и предотвращают повреждение органов, индуцированное сепсисом [5].

MiR-150 участвует в регуляции дифференцировки и апоптоза лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, сосудистой проницаемости и воспаления. MiR-150 подавляет индуцированный ЛПС апоптоз макрофагов, моноцитов и эндотелиоцитов, ингибируя экспрессию транскрипционных факторов STAT1 и NF-κB, цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α, адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина. MiR-150 ингибирует экспансию и иммуносупрессивную функцию клеток MDSC, размножение которых при сепсисе ассоциировано с полиорганной недостаточностью и летальностью пациентов с сепсисом и с дисфункцией врожденного иммунитета при COVID-19. Соответственно, у пациентов с сепсисом уровни miR-150 снижены. Добавление к индексу SOFA miR-150, экспрессия которых уменьшается при сепсисе, уточняет прогноз. Гиперэкспрессия miR-150 защищала клетки от апоптоза *in vitro*. Роль miR-150 в сепсисе иллюстрируют ее гены-мишени, регулирующие ключевые для сепсиса пути: обнаружение патогенов (IRAK2, MAP2K4), проапоптозный сигналинг (BBC3 и BCL2L2), цитокиновый сигналинг (PDGFRA, AKT3 и EIF4E), резистентность к инсулину, сигнальные пути MAPK/NF-κB, Wnt, ErbB и mTOR [19]. Предполагается, что miR-150 может быть полезным диагностическим и прогностическим биомаркером или терапевтической мишенью при раннем сепсисе, так как все исследования сообщают о противовоспалительном действии miR-150.

Уровень miR-155 повышается в плазме пациентов с сепсисом, положительно коррелирует с оценкой по шкале SOFA и имеет прогностическое значение относительно 28-дневной выживаемости. AUC miR-155 для диагностики сепсис-ассоциированных ОРДС и острого повреждения легких составляет 0,87 [56]. MiR-155 может быть терапевтической мишенью для уменьшения повреждения легких при абдоминальном сепсисе [21].

Другие микроРНК

Пять дифференциально экспрессируемых микроРНК (miR-23a-5p, miR-26a-5p, miR-30a-5p, miR-30d-5p и miR-192-5p) отличают тяжелый сепсис от синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) с AUC 0,74–0,92. Уровни микроРНК негативно коррелируют с количеством IL-1, IL-6, IL-8 и СРБ (С-реактивным белком). Таким образом, сепсис и неинфекционный SIRS характеризуются отчетливыми различиями экспрессии микроРНК крови, которые можно использовать для диагностики у пациентов в критическом состоянии [11].

Некоторым микроРНК приписывают как противовоспалительную, так и провоспалительную активность. Это может объясняться многими причинами, в том числе различиями между условиями *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, исследуемыми органами и типами клеток, а также кинетикой. Во многих исследованиях сообщалось, что микроРНК: 1) отличают пациентов с сепсисом от здоровых доноров и пациентов с SIRS; 2) предсказывают тяжесть сепсиса и/или летальность; 3) коррелируют с клиническими показателями и цитокинами.

В идеале образцы крови следует собирать при поступлении в больницу и продолжать с течением времени, чтобы иметь представление о динамике экспрессии микроРНК.

МикроРНК и супрессорные клетки миелоидного происхождения при сепсисе

Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) представляют собой гетерогенный класс незрелых миелоидных клеток, которые действуют иммуносупрессивно на многие популяции иммунных клеток. В острой фазе сепсиса MDSC эффективно ограничивают воспаление, однако если они продолжают размножаться и инфильтрировать воспаленные ткани, могут индуцировать иммуносупрессию, что ухудшает результаты лечения пациентов. В экспериментальных моделях активация miR-21 и miR-181b на ранних стадиях сепсиса способствует размножению MDSC, а их ингибирование уменьшает количество MDSC в костном мозге, способствует клиренсу бактерий и снижению летальности больных на 74%. Возможно, клиническую значимость имеет тот факт, что у таких пациентов уровень miR-21 повышен. [19]. M.K. Hollen и соавт. [23] исследовали функцию MDSC у выживших после хирургического сепсиса, у которых развилось тяжелое хроническое заболевание. Они обнаружили, что количество MDSC оставалось высоким в течение 6 недель после инфицирования. Пациенты, у которых развилось тяжелое хроническое заболевание после сепсиса, имели значительные отличия по уровням 215 микроРНК MDSC от пациентов, которые быстро выздоравливали от сепсиса. Это означает, что функция MDSC при сепсисе регулируется, по крайней мере отчасти, с помощью микроРНК.

За последние 10 лет выяснилось, что микроРНК являются важными участниками патогенеза сепсиса. Изучение роли микроРНК в патогенезе сепсиса дает уникальную возможность разработки новых способов диагностики, прогнозирования и лечения этого заболевания.

Синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, синдром позднего сепсиса (или хронического критического заболевания)

У трети пациентов, переживших сепсис, после госпитализации в хирургическое ОИТ с длительным курсом интенсивной терапии и стойкой, но контролируемой дисфункцией органов, развивается синдром позднего сепсиса, так называемое хроническое критическое заболевание (ХКЗ). ХКЗ вовлекает множество различных типов клеток, систем органов и патофизиологических механизмов с длительным гипервоспалением, иммунными нарушениями и нарушением миелопоэза. В проспективном долгосрочном исследовании результатов лечения пациентов в ОИТ по поводу сепсиса D.B. Darden и соавт. [60] показали, что 30-дневная летальность пациентов, переживших первичный сепсис, на удивление низка, и у большинства из них наблюдается клиническая траектория стационарного выздоровления. Однако по мере того, как летальность от сепсиса в стационаре снижается, все большее число выживших после первоначального сепсиса прогрессирует до ХКЗ. У пациентов с сепсис-ассоциированным ХКЗ развивается стойкая органная дисфункция, и эти пациенты подвержены высокому риску резкого ухудшения функционального состояния и смерти в течение года. Степень органной дисфункции (SOFA$\geq$6) на 14-й день от начала сепсиса является независимым фактором риска смерти в течение года. Через год после выписки у пациентов с ХКЗ наблюдается стойкое нарушение работоспособности и значительно более высокая летальность (40%), чем у быстро выздоравливающих пациентов (5%). Рефрактерная полиорганная недостаточность и рецидивирующий сепсис являются ведущими причинами отдаленной летальности этих пациентов, особенно пожилых и людей с сопутствующими заболеваниями [9].

Пациенты, у которых впоследствии развилось ХКЗ, обычно проявляют патологический эндотип слабовыраженного хронического системного воспаления, иммуносупрессии, атрофии мышц и кахексии. Такой тип воспаления именуется синдромом стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PICS). Изменения экспрессии 185 уникальных генов, выявленные у этих пациентов в 1-й день госпитализации в хирургические ОИТ, оставались аномальными и на 14-й день. К наиболее дифференциально экспрессирующимся генам относятся гены *ATG12* (аутофагия), *BAG6* (деградация антигена, функция и реакция иммунных клеток), *BLK* (В-клеточное развитие и сигналинг), *EHD1* (секреция IL-2 и пролиферация Т-клеток), *ERF* и *FOXO4* (дифференцировка гемопоэтических стволовых клеток), *NACC1* (самообновление и поддержание

стволовых клеток), *SLC7A5* (Т-клеточная дифференцировка). Дифференциально экспрессируемые гены идентифицируют эндотипы позднего сепсиса (ХКЗ) и быстрого выздоровления у выживших после хирургического сепсиса и могут составить прогностический транскриптомный паспорт ХКЗ [13].

Плохие отдаленные исходы у септических хирургических пациентов связаны с дисфункциональным иммунофенотипом. Множество попыток использовать иммуномодулирующие агенты для подавления начального септического «воспалительного шторма» потерпели неудачу. Пациенты, выжившие после первоначального сепсиса, обнаруживают признаки стойкой иммуносупрессии и, следовательно, могут быть кандидатами для нового поколения иммуновосстанавливающей терапии, например анти-PD-L1 (anti-programmed death ligand 1) и рекомбинантным IL-7. Восстановив иммунную компетентность и уменьшив количество вторичных инфекций, можно остановить этот порочный круг и связанную с ним долгосрочную заболеваемость [9].

Поразительное сходство между бактериальным сепсисом и тяжелой формой COVID-19 состоит в том, что в обоих случаях выписка пациентов из стационара не означает полного выздоровления и часто сопровождается долгосрочными инвалидизирующими последствиями. При бактериальном сепсисе осложнения после выписки называются синдромом позднего сепсиса (стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма), тогда как у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, они известны как «длинный COVID», или пост-COVID синдром. Наличие «длинного фенотипа» при обоих синдромах убедительно свидетельствует о тяжелой и длительной дерегуляции иммуновоспалительного гомеостаза с явными признаками иммуносупрессии. Тем не менее следует избегать переноса стереотипов (таких как «цитокиновый шторм») из одной нозологической сущности в любую новую [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя исследования последних десятилетий раскрыли исключительную сложность сепсиса и накоплено значительное количество данных в области иммунологии сепсиса, эти знания не нашли воплощения в эффективных методах лечения. Летальность от сепсиса остается неизменной уже более десяти лет, и позднее выявление продолжает оставаться наиболее важным фактором летальности. Важно понять не только системный иммунитет, но и местные тканеспецифические реакции при септических состояниях. У пациентов с сепсисом наблюдается широкий спектр проявлений заболевания, от относительно легких до требующих искусственной вентиляции легких, с различной органной дисфункцией. Успех иммуномодулирующих и других терапевтических стратегий зависит от их применения на ранних стадиях течения сепсиса или даже упреждающего действия, что часто достигается в доклинических моделях. Попытки классифицировать пациентов по степени тяжести до сих пор были безуспешными. В итоге сепсис был переосмыслен как синдром, состоящий из нескольких эндотипов, которые представляют различные биологически обусловленные и клинически значимые группы пациентов с различной степенью тяжести и разными клиническими исходами. Таким образом, проблему клинической неоднородности пациентов пытаются решить путем разделения пациентов на эндотипы, где каждый эндотип определяется отдельным функциональным или патобиологическим механизмом. Пациенты с тяжелым течением сепсиса и пациенты, которые умерли, как правило, были рассеяны по всем эндотипам, хотя в целом у пациентов с перепрограммированной или подавленной иммунной системой обычно наблюдается более высокая клиническая тяжесть и повышенная летальность.

В будущем выбор лечения, вероятно, будет основываться на иммунологическом профиле пациента в сочетании с клиническим фенотипом. Примером этого является исследование «Personalized Immunotherapy in Sepsis (ImmunoSep)» (идентификатор Clinical Trials. gov: NCT04990232), в котором пациентов с септическим гипервоспалением (повышенным уровнем ферритина) предполагается лечить анакинрой (рекомбинантным модифицированным антагонистом рецептора IL-1 — ингибитором воспаления), а пациентов с иммуносупрессией (сниженным количеством моноцитов фенотипа HLA-DR) — иммуностимулятором (рекомбинантным IFN-γ), результаты этого исследования еще не опубликованы. Уменьшение гетерогенности популяции пациентов поможет сделать иммунотерапию таргетной и более эффективной. Основной задачей будет стратификация популяции «септических» пациентов на патофизиологические группы и определение терапевтической мишени (мишеней) у отдельного пациента.

Необходимо уделять внимание профилактике долгосрочных последствий у выживших

после сепсиса, которые испытывают болезненное состояние в течение недель и месяцев после выписки. Эти поздние последствия сепсиса приводят к снижению качества жизни и повышенной частоте повторных госпитализаций. Молекулярные механизмы патогенеза этих последствий не определены. Постинфекционное иммунное перепрограммирование может сохраняться после разрешения воспаления и приводить к рецидиву инфекции.

Современные вычислительные технологии и полиомика создают предпосылки для все более точного профилирования пациентов с сепсисом и в конечном счете для их успешного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y. et al. A novel assay for neutrophil extracellular trap formation independently predicts disseminated intravascular coagulation and mortality in critically ill patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200(7): 869–80. DOI: 10.1164/rccm.201811-2111OC.
2. Adelman M.W., Woodworth M.H., Langelier C. et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. Crit Care. 2020; 24(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.
3. Aldewereld Z.T., Zhang L.A., Urbano A. 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.
4. Antcliffe D.B., Burnham K.L., Al-Beidh F. et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(8): 980–6. DOI: 10.1164/rccm.201807-1419OC.
5. Antonakos N., Gilbert C., Théroude C. et al. Modes of action and diagnostic value of miRNAs in sepsis. Front Immunol. 2022; 13: 951798. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951798
6. Baghela A., Pena O.M., Lee A.H. et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: the role of endotypes and mechanistic signatures. EBioMedicine. 2022; 75: 103776. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103776.
7. Bhavani S.V., Carey K.A., Gilbert E.R. et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200(3): 327–35. DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
8. Bodinier M., Peronnet E., Brengel-Pesce K. et al. Monocyte trajectories endotypes are associated with worsening in septic patients. Front Immunol. 2021; 12: 795052. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795052.
9. Brakenridge S.C., Efron P.A., Cox M.C. et al. Current epidemiology of surgical sepsis: discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes. Ann Surg. 2019; 270(3): 502–10. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003458
10. Brakenridge S.C., Starostik P., Ghita G. et al. A transcriptomic severity metric that predicts clinical outcomes in critically ill surgical sepsis patients. Crit Care Explor. 2021; 3(10): e0554. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000554.
11. Caserta S., Kern F., Cohen J. et al. Circulating plasma microRNAs can differentiate human sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Sci Rep. 2016; 6: 28006. DOI: 10.1038/srep28006.
12. Cummings M.J., Jacob S.T. Equitable endotyping is essential to achieve a global standard of precise, effective, and locally-relevant sepsis care. EBioMedicine. 2022; 86: 104348. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104348.
13. Darden D.B., Ghita G.L., Wang Z. et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors. J Clin Med. 2021; 10(15): 3211. DOI: 10.3390/jcm10153211.
14. Darden D.B., Kelly L.S., Fenner B.P. et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis. J Clin Med. 2021; 10(8): 1742. DOI: 10.3390/jcm10081742.
15. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2016; 4(4): 259–71. 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
16. Davis F.M., Schaller M.A., Dendekker A. et al. Sepsis induces prolonged epigenetic modifications in bone marrow and peripheral macrophages impairing inflam-

mation and wound healing. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019; 39(11): 2353–66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312754.
17. DeMerle K.M., Angus D.C., Baillie J.K. et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation. Crit Care Med. 2021; 49(5): 748–59. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842.
18. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
19. Formosa A., Turgeon P., Dos Santos C.C. et al. Role of miRNA dysregulation in sepsis. Mol Med. 2022; 28(1): 99. DOI: 10.1186/s10020-022-00527-z.
20. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. mSystems. 2021; 6(2): e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.
21. Hawez A., Taha D., Algaber A. et al. MiR-155 regulates neutrophil extracellular trap formation and lung injury in abdominal sepsis. J Leukoc Biol. 2022; 111(2): 391–400. DOI: 10.1002/JLB.3A1220-789RR.
22. Herminghausa A., Osuchowskib M.F. How sepsis parallels and differs from COVID-19. eBioMedicine. 2022; 86: 104355. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104355.
23. Hollen M.K., Stortz J.A., Darden D. et al. Myeloid-derived suppressor cell function and epigenetic expression evolves over time after surgical sepsis. Crit Care. 2019; 23(1): 355. DOI: 10.1186/s13054-019-2628-x.
24. Hoogendijk A.J., van Vught L.A., Wiewel M.A., et al. Kinase activity is impaired in neutrophils of sepsis patients. Haematologica. 2019; 104(6): e233–5. DOI: 10.3324/haematol.2018.201913.
25. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell Death-Ligand 1 antibody (BMS-936559). Crit. Care Med. 2019; 47(5): 632–42. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
26. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. Intensive Care Med. 2019; 45(10): 1360–71. DOI: 10.1007/s00134-019-05704-z.
27. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. Front. Immunol. 2019; 321(20): 1993–2002. DOI: 10.1001/jama.2019.5358.
28. Kerris EWJ., Hoptay C., Calderon T., Freishtat R.J. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis. J. Investig. Med. 2020; 68(4): 813–20. DOI: 10.1136/jim-2019-001195.
29. Kim S.M., DeFazio J.R., Hyoju S.K. et al. Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity. Nat Commun. 2020; 11(1): 2354. DOI: 10.1038/s41467-020-15545-w.
30. Komorowski M., Green A., Tatham K.C. et al. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. EBioMedicine. 2022; 86: 104394. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104394.
31. König R., Kolte A., Ahlers O. et al. Use of IFNγ/IL10 ratio for stratification of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. Front Immunol. 2021; 12: 607217. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607217.
32. Kreitmann L., Bodinier M., Fleurie A. et al. Mortality prediction in sepsis with an immune-related transcriptomics signature: a multi-cohort analysis. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 930043. DOI: 10.3389/fmed.2022.930043.
33. Leijte G.P., Rimmelé T., Kox M. et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. Crit. Care. 2020; 24(1): 110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x.
34. Liu R., Greenstein J.L., Fackler J.C. et al. Spectral clustering of risk score trajectories stratifies sepsis patients by clinical outcome and interventions received. Elife. 2020; 9: e58142. DOI: 10.7554/eLife.58142.
35. Mewes C., Alexander T., Benedikt Büttner et al. Effect of the Lymphocyte Activation Gene 3 polymorphism rs951818 on mortality and disease progression in patients with sepsis — a prospective genetic association study. J Clin Med. 2021; 10(22): 5302. DOI: 10.3390/jcm10225302.
36. Mewes C., Alexander T., Büttner B. et al. TIM-3 genetic variants are associated with altered clinical outcome and susceptibility to gram-positive infections in patients with sepsis. Int J Mol Sci. 2020; 21(21): 8318. DOI: 10.3390/ijms21218318.
37. Mewes C., Büttner B., Hinz Jo. et al. The CTLA-4 rs231775 GG genotype is associated with favorable 90-day survival in Caucasian patients with sepsis. Sci Rep. 2018; 8(1): 15140. DOI: 10.1038/s41598-018-33246-9
38. Miao H., Chen S., Ding R. Evaluation of the molecular mechanisms of sepsis using proteomics. Front Immunol. 2021; 12: 733537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733537.
39. Reddy K., Sinha .P, O'Kane C.M. et al. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. Lancet Respir. Med. 2020; 8(6): 631–43. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7.
40. Ren C., Yao R.Q., Zhang H. et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression. J Neuroinflammation. 2020; 17(1): 14. DOI: 10.1186/s12974-020-1701-3.
41. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. An immune-cell signature of bacterial sepsis. Nat Med. 2020; 26(3): 333–40. DOI: 10.1038/s41591-020-0752-4.
42. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. Plasma from patients with bacterial sepsis or severe COVID-19 induces suppressive myeloid cell production from hematopoietic progenitors in vitro. Sci Transl Med.

2021; 13(598): eabe9599. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe9599.
43. Roquilly A., Jacqueline C., Davieau M. et al. Alveolar macrophages are epigenetically altered after inflammation, leading to long-term lung immunoparalysis. Nat. Immunol. 2020; 21(6): 636–48. DOI: 10.1038/s41590-020-0673-x.
44. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. JAMA. 2019; 321(20): 2003–17. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
45. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 775–87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
46. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
47. Stanski N.L., Wong H.R. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. Nat Rev Nephrol. 2020; 16(1): 20–31. DOI: 10.1038/s41581-019-0199-3.
48. Sweeney T.E., Azad T.D., Donato M. et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. Crit Care Med. 2018; 46(6): 915–25. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084.
49. Sweeney T.E., Perumal T.M., Henao Ricardo et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis. Nat Commun. 2018; 9(1): 694. DOI: 10.1038/s41467-018-03078-2.
50. Torres L.K., Pickkers P., van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. Annu Rev Physiol. 2022; 84: 157–81. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214.
51. Van der Poll T., Shankar-Hari M., Wiersinga W.J. The immunology of sepsis. Immunity. Immunity. 2021; 54(11): 2450–64. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
52. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. Nat Rev Nephrol. 2018; 14(2): 121–37. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
53. Vincent J.L. Current sepsis therapeutics. EBioMedicine. 2022; 86: 104318. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104318.
54. Vincent J.L. Emerging paradigms in sepsis. EBioMedicine. 2022; 86: 04398. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104398.
55. Wakeley M.E., Gray C.C., Monaghan S.F.et al. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis. Crit. Care Clin. 2020; 36(1): 69–88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
56. Wang Z.F., Yang Y.M., Fan H. Diagnostic value of MiR-155 for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis. J Int Med Res. 2020; 48(7): 300060520943070. DOI: 10.1177/0300060520943070.
57. Watanabe E., Nishida O., Kakihana Y. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: a multicenter, open-label phase 1/2 study. Shock. 2020; 53(6): 686–94. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001443.
58. Wiersinga W.J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. EBioMedicine. 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
59. Wisler J.R., Singh K., Mccarty A.R. et al. Proteomic pathway analysis of monocyte-derived exosomes during surgical sepsis identifies immunoregulatory functions. Surg Infect (Larchmt). 2020; 21(2): 101–11. DOI: 10.1089/sur.2019.051.
60. Wong H.R., Hart K.W., Lindsell C.J., Sweeney T.E. External corroboration that corticosteroids may be harmful to septic shock endotype A patients. Crit. Care Med. 2021; 49(1): e98–e101. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004709.
61. Xia D., Wang S., Yao R. et al. Pyroptosis in sepsis: comprehensive analysis of research hotspots and core genes in 2022. Front Mol Biosci. 2022; 9: 955991. DOI: 10.3389/fmolb.2022.955991.

REFERENCES

1. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y. et al. A novel assay for neutrophil extracellular trap formation independently predicts disseminated intravascular coagulation and mortality in critically ill patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200(7): 869–80. DOI: 10.1164/rccm.201811-2111OC.
2. Adelman M.W., Woodworth M.H., Langelier C. et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. Crit Care. 2020; 24(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.
3. Aldewereld Z.T., Zhang L.A., Urbano A. 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.
4. Antcliffe D.B., Burnham K.L., Al-Beidh F. et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(8): 980–6. DOI: 10.1164/rccm.201807-1419OC.
5. Antonakos N., Gilbert C., Théroude C. et al. Modes of action and diagnostic value of miRNAs in sepsis. Front Immunol. 2022; 13: 951798. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951798.
6. Baghela A., Pena O.M., Lee A.H. et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: the role of endotypes and mechanistic signatures. EBioMedicine. 2022; 75: 103776. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103776.
7. Bhavani S.V., Carey K.A., Gilbert E.R. et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200(3): 327–35. DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC.

8. Bodinier M., Peronnet E., Brengel-Pesce K. et al. Monocyte trajectories endotypes are associated with worsening in septic patients. Front Immunol. 2021; 12: 795052. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795052.
9. Brakenridge S.C., Efron P.A., Cox M.C. et al. Current epidemiology of surgical sepsis: discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes. Ann Surg. 2019; 270(3): 502–10. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003458.
10. Brakenridge S.C., Starostik P., Ghita G. et al. A transcriptomic severity metric that predicts clinical outcomes in critically ill surgical sepsis patients. Crit Care Explor. 2021; 3(10): e0554. 10.1097/CCE.0000000000000554.
11. Caserta S., Kern F., Cohen J. et al. Circulating plasma microRNAs can differentiate human sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Sci Rep. 2016; 6: 28006. DOI: 10.1038/srep28006.
12. Cummings M.J., Jacob S.T. Equitable endotyping is essential to achieve a global standard of precise, effective, and locally-relevant sepsis care. EBioMedicine. 2022; 86: 104348. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104348.
13. Darden D.B., Ghita G.L., Wang Z. et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors. J Clin Med. 2021; 10(15): 3211. DOI: 10.3390/jcm10153211.
14. Darden D.B., Kelly L.S., Fenner B.P. et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis. J Clin Med. 2021; 10(8): 1742. DOI: 10.3390/jcm10081742.
15. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2016; 4(4): 259–71. 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
16. Davis F.M., Schaller M.A., Dendekker A. et al. Sepsis induces prolonged epigenetic modifications in bone marrow and peripheral macrophages impairing inflammation and wound healing. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019; 39(11): 2353–66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312754.
17. DeMerle K.M., Angus D.C., Baillie J.K. et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation. Crit Care Med. 2021; 49(5): 748–59. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842.
18. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
19. Formosa A., Turgeon P., Dos Santos C.C. et al. Role of miRNA dysregulation in sepsis. Mol Med. 2022; 28(1): 99. DOI: 10.1186/s10020-022-00527-z.
20. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. mSystems. 2021; 6(2): e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.
21. Hawez A., Taha D., Algaber A. et al. MiR-155 regulates neutrophil extracellular trap formation and lung injury in abdominal sepsis. J Leukoc Biol. 2022; 111(2): 391–400. DOI: 10.1002/JLB.3A1220-789RR.
22. Herminghausa A., Osuchowskib M.F. How sepsis parallels and differs from COVID-19. eBioMedicine. 2022; 86: 104355. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104355.
23. Hollen M.K., Stortz J.A., Darden D. et al. Myeloid-derived suppressor cell function and epigenetic expression evolves over time after surgical sepsis. Crit Care. 2019; 23(1): 355. DOI: 10.1186/s13054-019-2628-x.
24. Hoogendijk A.J., van Vught L.A., Wiewel M.A. et al. Kinase activity is impaired in neutrophils of sepsis patients. Haematologica. 2019; 104(6): e233–5. DOI: 10.3324/haematol.2018.201913.
25. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell Death-Ligand 1 antibody (BMS-936559). Crit. Care Med. 2019; 47(5): 632–42. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
26. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. Intensive Care Med. 2019; 45(10): 1360–71. DOI: 10.1007/s00134-019-05704-z.
27. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. Front. Immunol. 2019; 321(20): 1993–2002. DOI: 10.1001/jama.2019.5358.
28. Kerris EWJ., Hoptay C., Calderon T., Freishtat R.J. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis. J. Investig. Med. 2020; 68(4): 813–20. DOI: 10.1136/jim-2019-001195.
29. Kim S.M., DeFazio J.R., Hyoju S.K. et al. Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity. Nat Commun. 2020; 11(1): 2354. DOI: 10.1038/s41467-020-15545-w.
30. Komorowski M., Green A., Tatham K.C. et al. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. EBioMedicine. 2022; 86: 104394. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104394.
31. König R., Kolte A., Ahlers O. et al. Use of IFNγ/IL10 ratio for stratification of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. Front Immunol. 2021; 12: 607217. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607217.
32. Kreitmann L., Bodinier M., Fleurie A. et al. Mortality prediction in sepsis with an immune-related transcriptomics signature: a multi-cohort analysis. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 930043. DOI: 10.3389/fmed.2022.930043.
33. Leijte G.P., Rimmelé T., Kox M. et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. Crit. Care. 2020; 24(1): 110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x.
34. Liu R., Greenstein J.L., Fackler J.C. et al. Spectral clustering of risk score trajectories stratifies sepsis patients by clinical outcome and interventions received. Elife. 2020; 9: e58142. DOI: 10.7554/eLife.58142.

35. Mewes C., Alexander T., Benedikt Büttner et al. Effect of the Lymphocyte Activation Gene 3 polymorphism rs951818 on mortality and disease progression in patients with sepsis — a prospective genetic association study. J Clin Med. 2021; 10(22): 5302. DOI: 10.3390/jcm10225302.
36. Mewes C., Alexander T., Büttner B. et al. TIM-3 genetic variants are associated with altered clinical outcome and susceptibility to gram-positive infections in patients with sepsis. Int J Mol Sci. 2020; 21(21): 8318. DOI: 10.3390/ijms21218318.
37. Mewes C., Büttner B., Hinz Jo. et al. The CTLA-4 rs231775 GG genotype is associated with favorable 90-day survival in Caucasian patients with sepsis. Sci Rep. 2018; 8(1): 15140. DOI: 10.1038/s41598-018-33246-9.
38. Miao H., Chen S., Ding R. Evaluation of the molecular mechanisms of sepsis using proteomics. Front Immunol. 2021; 12: 733537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733537.
39. Reddy K., Sinha .P, O'Kane C.M. et al. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. Lancet Respir. Med. 2020; 8(6): 631–43. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7.
40. Ren C., Yao R.Q., Zhang H. et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression. J Neuroinflammation. 2020; 17(1): 14. DOI: 10.1186/s12974-020-1701-3.
41. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. An immune-cell signature of bacterial sepsis. Nat Med. 2020; 26(3): 333–40. DOI: 10.1038/s41591-020-0752-4.
42. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. Plasma from patients with bacterial sepsis or severe COVID-19 induces suppressive myeloid cell production from hematopoietic progenitors in vitro. Sci Transl Med. 2021; 13(598): eabe9599. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe9599.
43. Roquilly A., Jacqueline C., Davieau M. et al. Alveolar macrophages are epigenetically altered after inflammation, leading to long-term lung immunoparalysis. Nat. Immunol. 2020; 21(6): 636–48. DOI: 10.1038/s41590-020-0673-x.
44. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. JAMA. 2019; 321(20): 2003–17. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
45. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 775–87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
46. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
47. Stanski N.L., Wong H.R. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. Nat Rev Nephrol. 2020; 16(1): 20–31. DOI: 10.1038/s41581-019-0199-3.
48. Sweeney T.E., Azad T.D., Donato M. et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. Crit Care Med. 2018; 46(6): 915–25. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084.
49. Sweeney T.E., Perumal T.M., Henao Ricardo et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis. Nat Commun. 2018; 9(1): 694. DOI: 10.1038/s41467-018-03078-2.
50. Torres L.K., Pickkers P., van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. Annu Rev Physiol. 2022; 84: 157–81. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214.
51. Van der Poll T., Shankar-Hari M., Wiersinga W.J. The immunology of sepsis. Immunity. Immunity. 2021; 54(11): 2450–64. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
52. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. Nat Rev Nephrol. 2018; 14(2): 121–37. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
53. Vincent J.L. Current sepsis therapeutics. EBioMedicine. 2022; 86: 104318. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104318.
54. Vincent J.L. Emerging paradigms in sepsis. EBioMedicine. 2022; 86: 04398. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104398.
55. Wakeley M.E., Gray C.C., Monaghan S.F.et al. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis. Crit. Care Clin. 2020; 36(1): 69–88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
56. Wang Z.F., Yang Y.M., Fan H. Diagnostic value of MiR-155 for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis. J Int Med Res. 2020; 48(7): 300060520943070. DOI: 10.1177/0300060520943070.
57. Watanabe E., Nishida O., Kakihana Y. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: a multicenter, open-label phase 1/2 study. Shock. 2020; 53(6): 686–94. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001443.
58. Wiersinga W.J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. EBioMedicine. 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
59. Wisler J.R., Singh K., Mccarty A.R. et al. Proteomic pathway analysis of monocyte-derived exosomes during surgical sepsis identifies immunoregulatory functions. Surg Infect (Larchmt). 2020; 21(2): 101–11. DOI: 10.1089/sur.2019.051.
60. Wong H.R., Hart K.W., Lindsell C.J., Sweeney T.E. External corroboration that corticosteroids may be harmful to septic shock endotype A patients. Crit. Care Med. 2021; 49(1): e98–e101. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004709.
61. Xia D., Wang S., Yao R. et al. Pyroptosis in sepsis: comprehensive analysis of research hotspots and core genes in 2022. Front Mol Biosci. 2022; 9: 955991. DOI: 10.3389/fmolb.2022.955991.