




Review

The End of “One Size Fits All” Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach

Jean-Louis Vincent ^{1,*} , Tom van der Poll ^{2,3} and John C. Marshall ⁴

**Конец терапии сепсиса «один размер подходит всем»: вперед к
индивидуальному подходу**

Перевод В.С. Гороховского



Конец терапии сепсиса «один размер подходит всем»: вперед к индивидуальному подходу

Jean-Louis Vincent, Tom van der Poll, John C. Marshall

1. Введение.

Слово «сепсис» происходит от древнегреческого слова $\sigma\eta\psi\eta$, означающего гниение. Но данный термин описывал следствие, а не причину процесса. Когда в 19 веке микроорганизмы были идентифицированы как переносчики инфекции термин «сепсис» было выделен для описания клинического заболевания, связанного с тяжелой инфекцией. Терминология получила дальнейшее развитие, чтобы рассматривать это состояние как клинический синдром, называемый «сепсис-синдром» [1]. Этот подход обеспечил подходящее средство выявления пациента, у которого, вероятно, была серьезная инфекция, и поэтому могли бы помочь не только антибиотики и, возможно, контроль источника, но также восполнение жидкости и органная поддержка, а также госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

Воспалительная реакция, связанная с сепсисом, характеризующаяся лихорадкой, аномальным числом лейкоцитов и повышенными концентрациями маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, подразумевает какой-то эффект от назначения противовоспалительных средств в качестве терапии, но данные о благотворном влиянии такой стратегии на исходы носили ограниченный характер. По мере того, как патофизиология сепсиса стала более понятной, а с повышением осведомленности о сопутствующем наличии не только воспалительного, но и противовоспалительного ответа сепсис стал рассматриваться как «дисрегуляционный ответ макроорганизма» [2]. Были оценены многочисленные попытки контролировать, ограничивать или усиливать отдельные компоненты иммунного ответа, но без особого успеха в клинических условиях. Даже стратегии, нацеленные на патологические процессы, характерные для большинства пациентов с сепсисом, включая дисфункцию микроциркуляторного русла, связанную с поражением эндотелиальных клеток и коагулопатией, показали мало преимуществ.



Здесь мы кратко рассмотрим различные подходы к изменению реакции организма на сепсис и рассмотрим, что нас ждет впереди.

2. «Несбалансированный» иммунный ответ при сепсисе

Сбалансированный иммунный ответ на инфекцию носит локализованный характер и характеризуется сочетанием воспалительных, противовоспалительных и репаративных реакций с эрадикацией возбудителя и возвращением к физиологическому гомеостазу [3]. Сепсис представляет собой несбалансированный иммунный ответ, при котором микроорганизм-возбудитель превзошел защиту, обеспечиваемую адекватным иммунным ответом, а растущая бактериальная нагрузка продолжает стимулировать клетки, вызывая повреждение и неспособность вернуться к гомеостазу [3]. Примечательно, что при сепсисе многие из иммунных механизмов, первоначально активировавшихся для организации сбалансированного ответа, становятся вредными, проявляясь признаками чрезмерного воспаления и подавления иммунитета. Ранние попытки модулировать aberrantную иммунную реакцию при сепсисе были сосредоточены на подавлении гиперовоспаления. В частности, считалось, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин (ИЛ)-1 β , играют главную роль в так называемом цитокиновом шторме при остром сепсисе. Это предположение было в первую очередь основано на доклинических моделях, в которых животным систематически вводили высокие дозы бактерий или бактериальных продуктов; блокирование TNF или IL-1 оказывало сильное защитное действие в таких моделях [4]. Однако стратегии, нацеленные на отдельные медиаторы воспаления в клинических испытаниях, например с использованием антител против TNF [5], антагонистов рецептора IL-1 (IL-1ra) [6] или антагонистов фактора активации тромбоцитов (PAF) [7], дали разочаровывающие результаты. Неконтролируемая активность провоспалительных цитокинов до сих пор считается вовлеченной в повреждение при сепсисе, но в настоящее время существует консенсус в отношении того, что модели системного вызова не похожи на сепсис у человека.



Нейтрофилы играют роль в гипервоспалении при сепсисе за счет секреции протеаз и активных форм кислорода. Более того, нейтрофилы могут высвобождать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НЭЛ), содержащие хроматин, антимикробные пептиды и протеазы, которые, с одной стороны, важны для механизмов антибактериальной защиты, а с другой стороны, могут причинять вред через различные механизмы, в том числе инициацию внутрисосудистого тромбообразования и полиорганной недостаточности [8].

Сепсис также связан с активацией систем свертывания и комплемента, между которыми существуют тесные взаимодействия. В то время как активация комплемента является ключом врожденного иммунитета, неконтролируемая активация может повредить ткани и вызвать недостаточность органов [9]. Точно так же компоненты системы свертывания крови могут запускать врожденные защитные механизмы; тем не менее, при сепсисе активация системы свертывания становится несбалансированной, вызывая повышенную склонность к тромбозу микрососудов [10]. Сепсис-индуцированная коагулопатия может завершиться синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), который может быть связан с тромбозом и кровотечением из-за потребления факторов свертывания крови, белков-антикоагулянтов и тромбоцитов [10]. Основным инициатором коагуляции при сепсисе является тканевой фактор, индуцируемый на эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах микробными агентами и медиаторами воспаления, включая цитокины и факторы комплемента [10,11]. При сепсисе большое количество тканевого фактора присутствует в микровезикулах, полученных из нескольких клеточных источников, которые могут связываться с другими клетками, тем самым усиливая коагуляцию. Ингибирование тканевого фактора у человека и приматов сильно ослабляло активацию свертывания после инфузии липополисахарида или бактерий [10]. Протромботическое состояние при сепсисе усиливается нарушением функции трех основных антикоагулянтных путей: антитромбина, ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и системы протеина С [10]. Важную роль в этом процессе играет снижение экспрессии



тромбомодулина, рецептора эндотелиальных клеток, который катализирует выработку активированного протеина С.

3. Противовоспалительный подход к лечению сепсиса

Кортикостероиды являются сильнодействующими и легкодоступными противовоспалительными средствами и были одной из первых стратегий, предложенной и оцененной при лечении сепсиса. Ранние работы рассматривали эффекты больших доз дексаметазона или метилпреднизолона, чтобы максимизировать их противовоспалительную роль у пациентов с септическим шоком [12-14]. В целом результаты были неутешительными [13,14], хотя эти ранние испытания проводились на относительно небольшой популяции пациентов. Следующей страницей в истории кортикостероидов стало предположение, что у пациентов с сепсисом может быть «относительная надпочечниковая недостаточность» и что более низкие «заместительные» дозы кортикостероидов могут быть эффективны [15]. Назначение гидрокортизона пациентам с тяжелым септическим шоком было связано со снижением 90-дневной смертности [16] и рекомендовано в последних руководствах [17]. Нестероидные противовоспалительные средства, такие как ибупрофен, не доказали свою эффективность даже в рамках борьбы с лихорадкой [18].

В таблице 1 собраны некоторые из наиболее изученных вмешательств, направленных на гипервоспаление при сепсисе.

Таблица 1. Некоторые вмешательства, направленные на гипервоспаление при сепсисе, которые оценивались в клинических испытаниях, с некоторыми ключевыми ссылками.

Вмешательства	Ссылки	Вмешательства	Ссылки
Кортикостероиды	[13-16]	Щелочная фосфатаза	[19,20]
Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен)	[18]	Статины	[21,22]
Анти-TNF (антитела, рецепторы)	[5,23]	Активированный протеин С/Тромбомодулин	[24-26]
Анти-IL-1 (IL-1ra)	[6,27]	TFPI/антитромбин	[28-30]
Анти-TLR4	[31,32]	Лактоферин	[33,34]
Ингибиторы брадикинина	[35]	Левосимендан	[36]
Интерферон	[37]	Тимозин альфа 1	[38]



Анти-PAF	[7,39]	Антиоксиданты (N-ацетилцистеин)	[40]
Ингибиторы и поглотители оксида азота	[41,42]	Витамины	[43]
Антиэндотоксины(антитела, очищение крови)	[44-48]	Традиционные китайская медицина (например, Хуебијинг[красный шалфей])	[49]

TNF: фактор некроза опухоли; IL: интерлейкин; га: антагонист рецептора; TLR: Toll-подобный рецептор; PAF: фактор активации тромбоцитов; TFPI: ингибитор пути тканевого фактора.

Этот подход к лечению не увенчался успехом и есть несколько причин, объясняющих неудачу:

1. Эффективность в клинических испытаниях терапии сепсиса обычно оценивалась как увеличение 28-дневной выживаемости. Однако смертность у пациентов с сепсисом может определяться множеством факторов, в том числе основным заболеванием, преморбидными состояниями и осложнениями, адекватностью терапии и предпочтениями пациентов в отношении тактики лечения в конце жизни. Таким образом, с помощью эффективного лечения можно предотвратить только небольшую и неизвестную составляющую риска смерти у этих пациентов. Предположение о том, что отсутствие положительного эффекта на 28-дневную выживаемость означает отсутствие клинической эффективности, было распространенным недостатком в клинических испытаниях, проведенных в гетерогенных популяциях ОИТ [50].
2. Биологическая реакция, опосредованная TNF и другими провоспалительными веществами, является эволюционно закономерной, что позволило многоклеточным организмам пережить инфекцию. Действительно, существенная роль TNF в антимикробной защите была задокументирована в нескольких доклинических исследованиях, особенно в контексте пневмонии, наиболее распространенного источника сепсиса [51, 52]. Таким образом, блокирование этого пути может отрицательно сказаться на выживании.
3. Существует множество взаимодействующих и резервных биологических путей, так что блокирование любого из них может быть недостаточным и даже вредным.



4. Противовоспалительный ответ на самом деле возникает очень рано; например, IL-10 высвобождается уже в самом начале сепсиса [53] и достаточно быстро начинает доминировать в процессе заболевания [54]. Таким образом, некоторым пациентам может помочь иммуностимуляция, а не противовоспалительное лечение.

5. Переход от противовоспалительных стратегий к иммуностимулирующим?

Внимание научного сообщества в последние годы переключилось на иммуносупрессивные изменения и частично это было следствием неудачных клинических испытаний, направленных на подавление воспаления у пациентов с сепсисом. Иммунная супрессия, связанная с сепсисом, в первую очередь является результатом усиленной апоптотической гибели иммунных клеток, истощения Т-клеток и перепрограммирования антигенпрезентирующих клеток посредством эпигенетических изменений [55, 56].

Вмешательства, направленные на апоптоз, оказали благотворное влияние на несколько исходов в доклинических моделях сепсиса [55]. Лимфоциты пациентов с сепсисом из крови или селезенки (полученные из «свежего» посмертного материала) имели нарушенную способность продуцировать цитокины [57–59]. Регуляторные Т-клетки и супрессорные клетки миелоидного происхождения дополнительно формируют противовоспалительный эффект при сепсисе [59, 60]. Супрессорные клетки миелоидного происхождения представляют собой смешанную группу в основном незрелых миелоидных клеток, которые ингибируют эффекторные иммунные клетки, особенно Т-клетки [61], и размножение этих клеток связано с более высоким риском вторичных инфекций у пациентов с сепсисом [62]. При сепсисе также может быть нарушена функция нейтрофилов, включая снижение хемотаксической миграции, содержания внутриклеточных гранул и способности к окислительному взрыву [63].

В последние годы изучается роль регуляторов контрольных точек в иммуносупрессии при сепсисе. Они функционируют как второй сигнал для управления иммунным ответом на антиген [64]. Рецептор запрограммированной гибели клеток 1 типа (PD-1)



является таким регулятором, который широко изучался в контексте патогенеза сепсиса. Стимуляция Т-клеточного PD-1 запускает секрецию иммуносупрессивных молекул и может вызывать апоптоз. Повышенная экспрессия Т-клеточного PD-1 была связана с нарушением пролиферативной способности Т-клеток, большей частотой внутрибольничных инфекций и более высокой смертностью у пациентов с сепсисом [65]. У пациентов с сепсисом также наблюдалась повышенная экспрессия PD-1 на моноцитах и гранулоцитах крови [66], уровни PD-1 на Т-клетках и PD-L1 (лиганды рецепторов программируемой клеточной гибели) на антигенпрезентирующих клетках, связаны с апоптозом Т-клеток, лимфоцитопенией и смертностью [57,65,67]. Функциональная значимость пути PD-1 подтверждается исследованиями, сообщающими об улучшении выживаемости мышей с экспериментально индуцированным сепсисом, в котором PD-1 был либо заблокирован, либо генетически устранен [68,69]. Следовательно, эти результаты привели к предположению, что ингибиторы пути PD-1/PD-L1 могут обратить вспять иммуносупрессию при сепсисе. Было проведено несколько небольших клинических испытаний с антителами против PD-L1 у пациентов с сепсисом, у которых лечение анти-PD-L1 вызывало увеличение абсолютного количества лимфоцитов и экспрессии моноцитов HLA-DR [70] и хорошо переносилось [70–72].

Перепрограммирование моноцитов и макрофагов, приводящее к снижению способности продуцировать провоспалительные цитокины при стимуляции *ex vivo* и уменьшенной экспрессии рецепторов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II на клеточной поверхности, является широко известным явлением при сепсисе [57,73-75].

Действительно, сниженная экспрессия МНС-II на моноцитах крови считается суррогатным маркером сепсис-индуцированной иммуносупрессии, коррелирующей с неблагоприятными исходами, такими как более высокая частота внутрибольничных инфекций и повышенная смертность [76,77]. Нарушенная способность лейкоцитов крови вызывать провоспалительные реакции при рестимуляции может быть связана с дефицитом способности активировать главный регулятор воспаления, ядерный фактор-



кВ, на что указывает анализ внутриклеточной проточной цитометрии стимулированных *ex vivo* субпопуляций лейкоцитов в крови больных сепсисом [78]. Эпигенетические изменения, особенно за счет модификаций гистонов и метилирования ДНК, играют важную роль в репрограммировании иммунных клеток при сепсисе [3].

Сепсис-индуцированное подавление иммунитета связано с повышенной уязвимостью пациентов к вторичным инфекциям, часто вызываемым слабовирулентными и/или оппортунистическими патогенами [75]. Точно так же пациенты с сепсисом более восприимчивы к системным грибковым инфекциям, в первую очередь кандидозу, и относительно часто у них обнаруживаются признаки реактивации дремлющих вирусов, таких как цитомегаловирус, вирусы герпеса и инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр.

Появление документированных данных о подавлении иммунитета при сепсисе послужило толчком к разработке и проведению испытаний иммуностимулирующих соединений у септических пациентов. Но если предположить, что все пациенты реагируют одинаково и следуют одной и той же траектории иммунного ответа, то этот сопутствующий подход — использование иммуностимулирующих агентов, таких как интерферон- γ , гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-7 и антитела к PD1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1 programmed death – программируемая гибель)). Это трансмембранный белок с молекулярной массой 40 кДа, экспрессируемый на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках, В.Г.) [75, 79], — вероятно, будет столь же неэффективным как использование противовоспалительных стратегий (рис. 1).

Более того, хотя приобретенная относительная иммуносупрессия может predispose к внутрибольничным инфекциям, она не может существенно увеличить смертность [80]

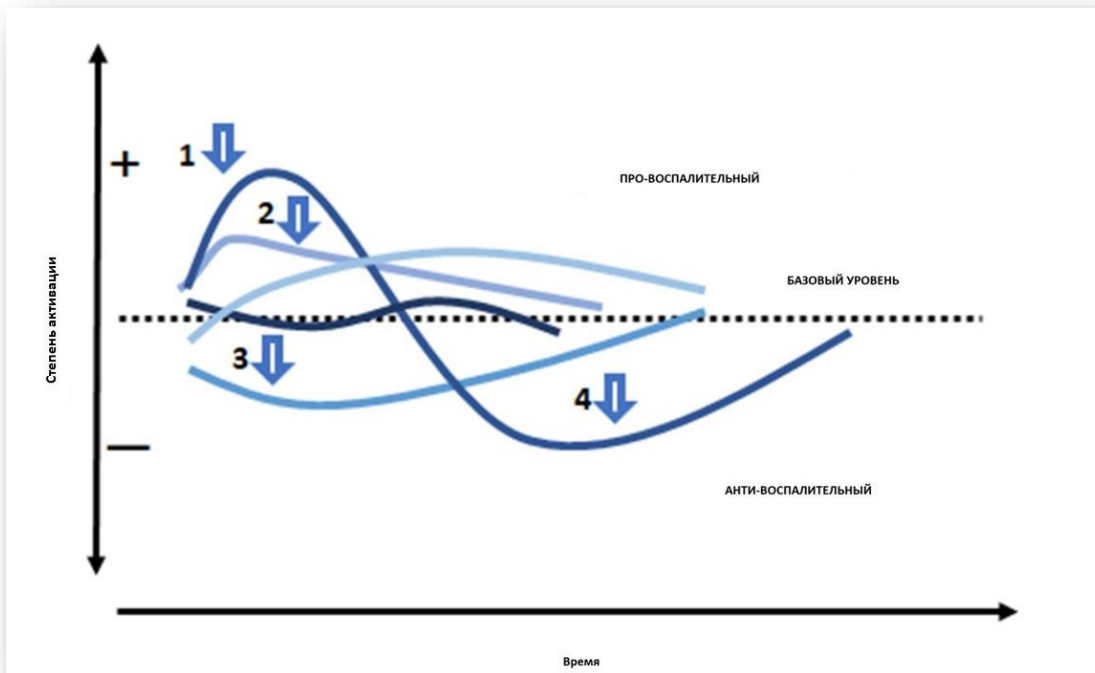


Рисунок 1. Каждый пациент следует своей собственной траектории активации иммунного ответа во время течения сепсиса, а не все следуют одной и той же схеме. Ранний ответ обычно является провоспалительным, а более поздний – иммуносупрессивным, но бывают и исключения, и продолжительность может существенно различаться между пациентами. Стрелки указывают некоторые примеры моментов времени, когда противовоспалительная стратегия может быть полезной (1 и, возможно, 2), а другие – когда она может быть вредной (3 и 4).

5. Переход к персонализированным стратегиям?

Неоднородность, очевидная среди пациентов с сепсисом, с вариабельностью по возрасту, сопутствующим заболеваниям, инфекционному возбудителю, генетической предрасположенности, предполагает, что подход «один размер подходит всем» вряд ли будет успешным. Интуитивно привлекательно применение терапии к пациентам, которые с наибольшей вероятностью отреагируют на нее при более индивидуальном подходе. В одном случае, например пациент с обширным мукормикозом, у которого была глубокая иммуносупрессия, ответил на иммуностимулирующую терапию, сочетающую интерферон- γ с ингибитором PD-1 [81]. Однако как лучше всего подобрать различные методы лечения для пациентов? Терапия может основываться на биомаркерах, хотя у этого подхода есть три основных ограничения.

Во-первых, не все клетки находятся в одинаковом состоянии в любой момент времени; скорее, могут сосуществовать провоспалительные и иммуносупрессивные реакции [82];



таким образом, интерпретация концентраций биомаркеров может быть сложной. Во-вторых, состояние пациента может развиваться быстрее, чем изменения в биомаркерах, так что к тому времени, когда будут распознаны измененные уровни биомаркеров, ситуация может уже измениться, и предлагаемое лечение может быть уже неадекватным. В-третьих, биомаркеры обычно измеряются в крови, но ситуация в тканях может быть иной.

Несколько ретроспективных анализов поддержали концепцию отбора пациентов с сепсисом на основе биомаркеров для конкретных иммуномодулирующих стратегий. Например, ретроспективный анализ данных рандомизированных контролируемых исследований в подгруппах показал, что стратификация по исходным концентрациям IL-1ra в плазме привела к более многообещающим результатам, поскольку у пациентов с высокими концентрациями IL-1ra в плазме, по-видимому, была эффективна терапия рекомбинантным IL-1ra, в то время как у других пациентов этого не было [83]. Альтернативный подход заключается в выявлении различных фенотипов или эндотипов, что может помочь определить наилучшие терапевтические возможности для отдельных пациентов [84]. В ретроспективном анализе двойного слепого рандомизированного клинического исследования у пациентов с относительно иммунокомпетентным фенотипом смертность была выше при лечении кортикостероидами, чем у пациентов с относительно иммуносупрессивным фенотипом [85]. Точно так же в ретроспективном транскриптомном исследовании пациенты с бактериальным сепсисом могут быть классифицированы как имеющие «воспалительный», «адаптивный» или «коагулопатический» фенотип [86]. Эти фенотипы были связаны с различной клинической тяжестью и исходами и потенциально могут отвечать на различные терапевтические подходы.

В некоторых клинических испытаниях уже были предприняты попытки обогатить исследуемую популяцию пациентами, которые с большей вероятностью реагируют на исследуемую терапию. Например, в исследовании MONAR-CHS [87], в котором изучалось действие антител против TNF у пациентов с сепсисом, в первичный анализ эффективности были включены только пациенты с исходно высоким уровнем IL-6,



отражающим усиленное системное воспаление. В исследовании SCARLET [26] количество тромбоцитов и международное нормализованное отношение использовались для обогащения популяции пациентами, у которых более вероятно улучшение от введения тромбомодулина. В нескольких исследованиях, оценивающих эффекты иммуностимуляторов, также была предпринята попытка обогатить популяцию, включив только пациентов с иммуносупрессией, о чем свидетельствует низкая экспрессия HLA-DR на циркулирующих моноцитах и/или низкое количество лимфоцитов [71,73,88]. “Immunsep” — это продолжающееся клиническое исследование (NCT04990232), в котором пациентов делят на группы с гипервоспалением или иммунным параличом в зависимости от их уровня ферритина и HLA-DR и лечат IL-1ra или интерфероном- γ соответственно.

В течение последних четырех десятилетий, начиная с первых клинических испытаний высоких доз кортикостероидов [13], в клинических исследованиях сепсиса использовалась модель, основанная на ряде общих предположений. Предполагалось, что пациенты, которым могли бы помочь вмешательства, нацеленные на весьма разнообразные компоненты сложной биологической реакции, могли быть идентифицированы на основе произвольных и неспецифических физиологических критериев в сочетании с клиническими признаками инфекции и вновь возникшей органной дисфункцией. Эти предположения повторялись в различных формах по мере уточнения общепринятых определений [2, 89, 90]. Тем не менее им не был брошен фундаментальный вызов, значит пора это сделать.

Сепсис представляет собой комплексное заболевание, и его терапия мультимодальная. Для некоторых пациентов агрессивная противогрибковая терапия может спасти жизнь, для других она может быть бесполезной или даже вредной. Некоторым пациентам помогает экстренное хирургическое вмешательство, хотя для большинства хирургическое вмешательство не играет никакой роли. Инфузионная реанимация или интубация и искусственная вентиляция легких могут помочь некоторым пациентам, но не нужны для других. Наша задача состоит не просто в том, чтобы определить, получат ли пользу большинство пациентов, отвечающих общим критериям сепсиса, от



конкретной терапевтической стратегии, а скорее в том, чтобы определить, у каких пациентов и на какой стадии их заболевания такой подход, скорее всего, принесет пользу.

Словосочетание «прецизионная медицина» впервые появилось в биомедицинской литературе в конце первого десятилетия 21 века [91,92]. Его появление отражало слияние нескольких факторов: завершение проекта по изучению генома человека и развивающееся осознание внутренней неоднородности среди людей; новые данные о неоднородности лечебного эффекта терапии, нацеленной на одно заболевание; и доказательства того, что биологическая гетерогенность при определенных видах рака — например, экспрессия рецепторов эстрогена или Her2/Neu у женщин с раком молочной железы — может быть использована при использовании терапии, направленной на эти опухолевые маркеры [93].

Именно онкология может дать полезную информацию для продвижения персонализированной медицины в условиях критического состояния. Показательно, что онкологи не проводят регулярных совещаний по достижению консенсуса для определения рака. Всемирная организация здравоохранения признает присущую этому слову неточность в своем определении рака: «Рак — это большая группа заболеваний, которые могут начаться почти в любом органе или ткани тела, когда аномальные клетки бесконтрольно растут, выходят за свои обычные границы и проникают в прилегающие части тела и/или распространение на другие органы». [94]. Аналогичный подход к сепсису предполагает, что сепсис — это не отдельное заболевание, а описательный термин для группы заболеваний, возникающих в результате нерегулируемой реакции хозяина на инфекцию.

Начиная с работы Пьера Денуа в 1940-х годах [95], исследователи рака стремились разработать улучшенные методы стадирования и стратификации рака, признавая, что рак различается не только по клетке происхождения, но и по степени распространения во время возникновения. первоначальный диагноз. Результатом этого стала модель TNM (опухоль, узлы, метастазы) для определения стадии рака на основе клеток или тканей происхождения, а также степени местного, регионарного и дистального



распространения. Система регулярно обновляется Международным союзом по борьбе с раком (UICC) и в настоящее время находится на восьмой итерации [96]. В то время как эти первоначальные усилия по определению стадии рака были направлены на улучшение прогноза, модель TNM сформировала основной подход к мультимодальному лечению сложного заболевания. Те виды рака, которые локализованы, можно лечить, и часто излечиваются с помощью подходов, нацеленных только на первичный рак, — хирургии и иногда лучевой терапии. Химиотерапия предназначена для лечения рака, при котором на момент постановки диагноза имеются признаки распространения за пределы первичного очага (как правило, микроскопические отложения в регионарных лимфатических узлах) или когда высока вероятность рецидива. Таким образом, химиотерапия направлена на тех пациентов, которые, скорее всего, получают пользу, избегая воздействия на пациентов токсических методов лечения, которые не изменят естественное течение их заболевания. Рак, который распространился более широко — с отдаленными метастазами — лечится более мощной системной терапией, включая вмешательства, которые изменяют внутриклеточные пути, поддерживающие аномальный рост клеток.

В ранних попытках воспроизвести модель TNM при остром заболевании была предложена аналогичная модель, основанная на предрасположенности, повреждении, реакции организма и органной дисфункции — модель PIRO [90]. Хотя ясно, что такой подход может разделить группы пациентов на основе как прогноза, так и ответа на терапию [97], непонятно, как лучше всего этого добиться, поскольку острые заболевания, такие как сепсис, не имеют гистологических показателей степени тяжести, а роль сотен биомаркеров сепсиса, которые были описаны, остается неясным [98].

Онкология вышла за рамки клинической стадии с признанием того, что онкогенные пути и механизмы могут быть общими для нескольких типов опухолей. Было показано, что ингибиторы иммунных контрольных точек, примером которых являются ингибиторы взаимодействий PD-1/PD-L1, эффективны при лечении как запущенной меланомы, так и немелкоклеточного рака легкого [99], а в последнее время по данным небольших, но примечательных серий случаев, для исключения местно-



распространенного рака прямой кишки [100]. Применительно к острым заболеваниям эти идеи открывают дверь не только для выявления аномальных биологических процессов, на которые можно воздействовать с помощью конкретных молекулярных ингибиторов, но и для использования этих подходов при заболеваниях, при которых аномальный ответ организма вызывается неинфекционными факторами — травмой, аутоиммунными заболеваниями, ишемией и панкреатитом.

Наш текущий подход к клиническим исследованиям сепсиса не может обеспечить необходимый переход к моделям сепсиса, к которым мы стремимся – модели более надежно отражающие патологические процессы. Обычные клинические испытания требуют набора тысяч пациентов и измерения активности с использованием грубого и неинформативного показателя выживаемости. Они изучают пациентов в определенный момент времени с заболеванием, которое развивается и изменяется с течением времени в результате эволюции биологического процесса и последствий терапии и поддерживающей терапии. Они подвергают пациентов фиксированной дозе и продолжительности терапии и не включают никаких показателей биологического эффекта для титрования дозы и продолжительности. Кроме того, ими движет коммерческое давление, направленное на достижение скорейшего и значительного финансового успеха в борьбе с болезнью, где опыт показал нам, что необходима терпеливая и продуманная наука.

Нам необходимо переопределить критическое заболевание, чтобы согласовать таксономию болезни с терапевтическими подходами [101]. Это будет грандиозное предприятие, еще более сложное, чем задача, с которой столкнулся Международный союз по борьбе с раком в 1940-х годах, когда он предпринял глобальные усилия по определению стадии рака. Это потребует крупномасштабного национального и международного сотрудничества и займет временные рамки, измеряемые десятилетиями. Достижения в области науки о данных и использование искусственного интеллекта помогут нам перейти к более эффективным средствам персонализации лечения сепсиса. Задача существенная, но необходимость неоспорима, и импульс для формирования таких совместных усилий растет [101-103].



6. Выводы

«Септические исследования» в том известном нам виде, когда лечение назначается большим гетерогенным популяциям пациентов с сепсисом без учета иммунного статуса или вероятной реакции людей на эту терапию, возможно, больше не имеют места. Более актуален будет прогресс в направлении оптимизации ответа организма персонализированным образом, когда лечение выбирается на основе биомаркеров, отражающих патологический процесс, фазу заболевания и индивидуальные характеристики пациента, оцениваемые с использованием геномики, транскриптомики и протеомики (табл. 2).

Таблица 2. Будущая эволюция исследований «сепсиса».

Прошлое	Будущее
Преคลินิกеские исследования	
Ограниченные данные о ранее здоровых животных, у которых развился сепсис (например, CLP). Ограниченная информация о патофизиологических процессах	Больше разнообразных исследований на животных Лучшее определение интересующих путей Дополнительная информация о патофизиологических процессах Разработка подходящих биомаркеров
Клинические исследования	
Отбор пациентов Тяжелая инфекция с некоторой степенью органной недостаточности	Отбор пациентов На основе патофизиологического процесса (в идеале с учетом биомаркера) Инфекция может не потребоваться
Доза и продолжительность лечения Произвольно определено	Доза и продолжительность лечения Индивидуально (в идеале с учетом биомаркера)
Первичная конечная точка 28-дневная смертность	Первичная конечная точка Заболеваемость и смертность)

1. Bone, R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: A plea for comparable definitions. *Ann. Intern. Med.* **1991**, 114, 332–333. [[CrossRef](#)]
 2. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.D.; Cooper-Smith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, 315, 801–810. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 3. Van der Poll, T.; van de Veerdonk, F.L.; Scicluna, B.P.; Netea, M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* **2017**, 17, 407–420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 4. Wiersinga, W.J.; Leopold, S.J.; Cranendonk, D.R.; van der Poll, T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* **2014**, 5, 36–44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 5. Abraham, E.; Anzueto, A.; Gutierrez, G.; Tessler, S.; San Pedro, G.; Wunderink, R.; Dal Nogare, A.; Nasraway, S.; Berman, S.; Cooney, R.; et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* **1998**, 351, 929–933. [[CrossRef](#)]
 6. Opal, S.M.; Fisher, C.J., Jr.; Dhainaut, J.F.; Vincent, J.L.; Brase, R.; Lowry, S.F.; Sadoff, J.C.; Slotman, G.J.; Levy, H.; Balk, R.A.; et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit. Care Med.* **1997**, 25, 1115–1124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Biomedicines **2022**, 10, 2260



7. Dhainaut, J.F.; Tenaillon, A.; Hemmer, M.; Damas, P.; Le Tulzo, Y.; Radermacher, P.; Schaller, M.D.; Sollet, J.P.; Wolff, M.; Holzappel, L.; et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 sepsis investigator group. *Crit. Care Med.* **1998**, *26*, 1963–1971. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. McDonald, B.; Davis, R.P.; Kim, S.J.; Tse, M.; Esmon, C.T.; Kolaczowska, E.; Jenne, C.N. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood* **2017**, *129*, 1357–1367. [[CrossRef](#)]
9. Merle, N.S.; Noe, R.; Halbwachs-Mecarelli, L.; Fremeaux-Bacchi, V.; Roumenina, L.T. Complement system Part II: Role in immunity. *Front. Immunol.* **2015**, *6*, 257. [[CrossRef](#)]
10. Levi, M.; van der Poll, T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* **2017**, *149*, 38–44. [[CrossRef](#)]
11. Grover, S.P.; Mackman, N. Tissue factor: An essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2018**, *38*, 709–725. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Schumer, W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann. Surg.* **1976**, *184*, 333–341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Bone, R.C.; Fisher, C.J.J.; Clemmer, T.P.; Slotman, G.J.; Metz, C.A.; Balk, R.A. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* **1987**, *317*, 653–658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Sprung, C.L.; Caralis, P.V.; Marcial, E.H.; Pierce, M.; Gelbard, M.A. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* **1984**, *311*, 1137–1143. [[CrossRef](#)]
15. Annane, D.; Sebille, V.; Charpentier, C.; Bollaert, P.E.; Francois, B.; Korach, J.M.; Capellier, G.; Cohen, Y.; Azoulay, E.; Troche, G.; et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* **2002**, *288*, 862–871. [[CrossRef](#)]
16. Annane, D.; Renault, A.; Brun-Buisson, C.; Megarbane, B.; Quenot, J.P.; Siami, S.; Cariou, A.; Forceville, X.; Schwebel, C.; Martin, C.; et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 809–818. [[CrossRef](#)]
17. Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C.M.; French, C.; Machado, F.R.; McIntyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H.C.; et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* **2021**, *47*, 1181–1247. [[CrossRef](#)]
18. Bernard, G.R.; Wheeler, A.P.; Russell, J.A.; Schein, R.; Summer, W.R.; Steinberg, K.P.; Fulkerson, W.J.; Wright, P.E.; Christman, B.W.; Dupont, W.D.; et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *336*, 912–918. [[CrossRef](#)]
19. Heemskerk, S.; Masereeuw, R.; Moesker, O.; Bouw, M.P.; van der Hoeven, J.G.; Peters, W.H.; Russel, F.G.; Pickkers, P. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit. Care Med.* **2009**, *37*, 417.e1. [[CrossRef](#)]
20. Pickkers, P.; Mehta, R.L.; Murray, P.T.; Joannidis, M.; Molitoris, B.A.; Kellum, J.A.; Bachler, M.; Hoste, E.A.J.; Hoiting, O.; Krell, K.; et al. Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury: A randomized clinical trial. *JAMA* **2018**, *320*, 1998–2009. [[CrossRef](#)]
21. Papazian, L.; Roch, A.; Charles, P.E.; Penot-Ragon, C.; Perrin, G.; Roulier, P.; Goutorbe, P.; Lefrant, J.Y.; Wiramus, S.; Jung, B.; et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA* **2013**, *310*, 1692–1700. [[CrossRef](#)]
22. Truwit, J.D.; Bernard, G.R.; Steingrub, J.; Matthay, M.A.; Liu, K.D.; Albertson, T.E.; Brower, R.G.; Shanholtz, C.; Rock, P.; Douglas, I.S.; et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 2191–2200.
23. Abraham, E.; Laterre, P.F.; Garbino, J.; Pingleton, S.; Butler, T.; Dugernier, T.; Margolis, B.; Kudsk, K.; Zimmerli, W.; Anderson, P.; et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit. Care Med.* **2001**, *29*, 503–510. [[CrossRef](#)]
24. Bernard, G.R.; Vincent, J.L.; Laterre, P.F.; LaRosa, S.P.; Dhainaut, J.F.; Lopez-Rodriguez, A.; Steingrub, J.S.; Garber, G.E.; Helterbrand, J.D.; Ely, E.W.; et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 699–709. [[CrossRef](#)]
25. Ranieri, V.M.; Thompson, B.T.; Barie, P.S.; Dhainaut, J.F.; Douglas, I.S.; Finfer, S.; Gardlund, B.; Marshall, J.C.; Rhodes, A.; Artigas, A.; et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 2055–2064. [[CrossRef](#)]
26. Vincent, J.L.; Francois, B.; Zabolotskikh, I.; Daga, M.K.; Lascarrou, J.B.; Kirov, M.Y.; Pettila, V.; Wittebole, X.; Meziani, F.; Mercier, E.; et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: The SCARLET randomized clinical trial. *JAMA* **2019**, *321*, 1993–2002. [[CrossRef](#)]
27. Fisher, C.J.; Dhainaut, J.F.; Opal, S.M.; Pribble, J.P.; Balk, R.A.; Slotman, G.J.; Iberti, T.J.; Rackow, E.C.; Shapiro, M.J.; Greenman, R.L.; et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* **1994**, *271*, 1836–1843. [[CrossRef](#)]
28. Abraham, E.; Reinhart, K.; Opal, S.; Demeyer, I.; Doig, C.; Rodriguez, A.L.; Beale, R.; Svoboda, P.; Laterre, P.F.; Simon, S.; et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* **2003**, *290*, 238–247. [[CrossRef](#)]
29. Warren, B.L.; Eid, A.; Singer, P.; Pillay, S.S.; Carl, P.; Novak, I.; Chalupa, P.; Atherstone, A.; Penzes, I.; Kubler, A.; et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* **2001**, *286*, 1869–1878. [[CrossRef](#)]
- Biomedicines* **2022**, *10*, 2260
- 10 of 13
30. Wiedermann, C.J.; Hoffmann, J.N.; Juers, M.; Ostermann, H.; Kienast, J.; Briegel, J.; Strauss, R.; Keinecke, H.O.; Warren, B.L.; Opal, S.M. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit. Care Med.* **2006**, *34*, 285–292. [[CrossRef](#)]
31. Rice, T.W.; Wheeler, A.P.; Bernard, G.R.; Vincent, J.L.; Angus, D.C.; Aikawa, N.; Demeyer, I.; Sainati, S.; Amlot, N.; Cao, C.; et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis. *Crit. Care Med.* **2010**, *38*, 1685–1694. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



32. Opal, S.M.; Laterre, P.F.; Francois, B.; LaRosa, S.P.; Angus, D.C.; Mira, J.P.; Wittebole, X.; Dugernier, T.; Perrotin, D.; Tidswell, M.; et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: The ACCESS randomized trial. *JAMA* **2013**, *309*, 1154–1162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Vincent, J.L.; Marshall, J.; Dellinger, R.P.; Simonson, S.G.; Guntupalli, K.; Levy, M.M.; Singer, M.; Malik, R. Talactoferrin in sepsis: Results from the phase II/III OASIS trial. *Crit. Care Med.* **2015**, *43*, 1832–1838. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Guntupalli, K.; Dean, N.; Morris, P.E.; Bandi, V.; Margolis, B.; Rivers, E.; Levy, M.; Lodato, R.F.; Ismail, P.M.; Reese, A.; et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of talactoferrin in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* **2013**, *41*, 706–716. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Fein, A.M.; Bernard, G.R.; Criner, G.J.; Fletcher, E.C.; Good, J.T., Jr.; Knaus, W.A.; Levy, H.; Matuschak, G.M.; Shanies, H.M.; Taylor, R.W.; et al. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltidant (CP-0127). Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group. *JAMA* **1997**, *277*, 482–487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Jones, A.E.; Puskarich, M.A.; Shapiro, N.I.; Guirgis, F.W.; Runyon, M.; Adams, J.Y.; Sherwin, R.; Arnold, R.; Roberts, B.W.; Kurz, M.C.; et al. Effect of levocarnitine vs placebo as an adjunctive treatment for septic shock: The rapid administration of carnitine in sepsis (RACE) randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open* **2018**, *1*, e186076. [[CrossRef](#)]
37. Ranieri, V.M.; Pettita, V.; Karvonen, M.K.; Jalkanen, J.; Nightingale, P.; Brealey, D.; Mancebo, J.; Ferrer, R.; Mercat, A.; Patroniti, N.; et al. Effect of intravenous interferon beta-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA* **2020**, *323*, 725–733. [[CrossRef](#)]
38. Wu, J.; Zhou, L.; Liu, J.; Ma, G.; Kou, Q.; He, Z.; Chen, J.; Ou-Yang, B.; Chen, M.; Li, Y.; et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): A multicenter, single-blind, randomized and controlled trial. *Crit. Care* **2013**, *17*, R8. [[CrossRef](#)]
39. Opal, S.; Laterre, P.F.; Abraham, E.; Francois, B.; Wittebole, X.; Lowry, S.; Dhainaut, J.F.; Warren, B.; Dugernier, T.; Lopez, A.; et al. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Crit. Care Med.* **2004**, *32*, 332–341. [[CrossRef](#)]
40. Spapen, H.D.; Diltoer, M.W.; Nguyen, D.N.; Hendrickx, I.; Huyghens, L.P. Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: Results of a pilot study. *Chest* **2005**, *127*, 1413–1419. [[CrossRef](#)]
41. Lopez, A.; Lorente, J.A.; Steingrub, J.; Bakker, J.; McLuckie, A.; Willatts, S.; Brockway, M.; Anzueto, A.; Holzapfel, L.; Breen, D.; et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* **2004**, *32*, 21–30. [[CrossRef](#)]
42. Vincent, J.L.; Privalle, C.T.; Singer, M.; Lorente, J.A.; Boehm, E.; Meier-Hellmann, A.; Darius, H.; Ferrer, R.; Sirvent, J.M.; Marx, G.; et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled phase III study of pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene in distributive shock (PHOENIX). *Crit. Care Med.* **2015**, *43*, 57–64. [[CrossRef](#)]
43. Lamontagne, F.; Masse, M.H.; Menard, J.; Sprague, S.; Pinto, R.; Heyland, D.K.; Cook, D.J.; Battista, M.C.; Day, A.G.; Guyatt, G.H.; et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 2387–2398. [[CrossRef](#)]
44. Angus, D.C.; Birmingham, M.C.; Balk, R.A.; Scannon, P.J.; Collins, D.; Kruse, J.A.; Graham, D.R.; Dedhia, H.V.; Homann, S.; MacIntyre, N. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: A randomized controlled trial. E5 Study Investigators. *JAMA* **2000**, *283*, 1723–1730. [[CrossRef](#)]
45. Ziegler, E.J.; Fisher, C.J., Jr.; Sprung, C.L.; Straube, R.C.; Sadoff, J.C.; Foulke, G.E.; Wortel, C.H.; Fink, M.P.; Dellinger, R.P.; Teng, N.N.; et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N. Engl. J. Med.* **1991**, *324*, 429–436. [[CrossRef](#)]
46. Cruz, D.N.; Antonelli, M.; Fumagalli, R.; Foltran, F.; Brienza, N.; Donati, A.; Malcangi, V.; Petrini, F.; Volta, G.; Bobbio Pallavicini, F.M.; et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: The EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* **2009**, *301*, 2445–2452. [[CrossRef](#)]
47. Dellinger, R.P.; Bagshaw, S.M.; Antonelli, M.; Foster, D.M.; Klein, D.J.; Marshall, J.C.; Palevsky, P.M.; Weisberg, L.S.; Schorr, C.A.; Trzeciak, S.; et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: The EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA* **2018**, *320*, 1455–1463. [[CrossRef](#)]
48. Livigni, S.; Bertolini, G.; Rossi, C.; Ferrari, F.; Giardino, M.; Pozzato, M.; Remuzzi, G. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* **2014**, *4*, e003536. [[CrossRef](#)]
- Biomedicines **2022**, *10*, 2260
11 of 13
49. Li, C.; Wang, P.; Zhang, L.; Li, M.; Lei, X.; Liu, S.; Feng, Z.; Yao, Y.; Chang, B.; Liu, B.; et al. Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Ethnopharmacol.* **2018**, *224*, 512–521. [[CrossRef](#)]
50. Santacruz, C.A.; Pereira, A.J.; Celis, E.; Vincent, J.L. Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A systematic review. *Crit. Care Med.* **2019**, *47*, 1680–1691. [[CrossRef](#)]
51. Van der Poll, T.; Keogh, C.V.; Buurman, W.A.; Lowry, S.F. Passive immunization against tumor necrosis factor- α impairs host defense during pneumococcal pneumonia in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1997**, *155*, 603–608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Lorente, J.A.; Marshall, J.C. Neutralization of tumor necrosis factor in preclinical models of sepsis. *Shock* **2005**, *24* (Suppl. S1), 107–119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Marchant, A.; Deviere, J.; Byl, B.; De Groote, D.; Vincent, J.L.; Goldman, M. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* **1994**, *343*, 707–708. [[CrossRef](#)]
54. Davenport, E.E.; Burnham, K.L.; Radhakrishnan, J.; Humburg, P.; Hutton, P.; Mills, T.C.; Rautanen, A.; Gordon, A.C.; Garrard, C.; Hill, A.V.S.; et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in severe sepsis. *Lancet Respir. Med.* **2016**, *4*, 259–271. [[CrossRef](#)]
55. Hotchkiss, R.S.; Monneret, G.; Payen, D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* **2013**, *13*, 862–874. [[CrossRef](#)]
56. Van der Poll, T.; Shankar-Hari, M.; Wiersinga, W.J. The immunology of sepsis. *Immunity* **2021**, *54*, 2450–2464. [[CrossRef](#)]



57. Boomer, J.S.; To, K.; Chang, K.C.; Takasu, O.; Osborne, D.F.; Walton, A.H.; Bricker, T.L.; Jarman, S.D.; Kreisel, D.; Krupnick, A.S.; et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* **2011**, *306*, 2594–2605. [[CrossRef](#)]
58. Heidecke, C.D.; Hensler, T.; Weighardt, H.; Zantl, N.; Wagner, H.; Siewert, J.R.; Holzmann, B. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. *Am. J. Surg.* **1999**, *178*, 288–292. [[CrossRef](#)]
59. Venet, F.; Pachot, A.; Debard, A.L.; Bohe, J.; Bienvenu, J.; Lepape, A.; Monneret, G. Increased percentage of CD4+CD25+ regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4+. *Crit. Care Med.* **2004**, *32*, 2329–2331. [[CrossRef](#)]
60. Huang, L.F.; Yao, Y.M.; Dong, N.; Yu, Y.; He, L.X.; Sheng, Z.Y. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: A prospective, observational study. *Crit. Care* **2010**, *14*, R3. [[CrossRef](#)]
61. Ost, M.; Singh, A.; Peschel, A.; Mehling, R.; Rieber, N.; Hartl, D. Myeloid-derived suppressor cells in bacterial infections. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2016**, *6*, 37. [[CrossRef](#)]
62. Uhel, F.; Azzaoui, I.; Gregoire, M.; Pangault, C.; Dulong, J.; Tadie, J.M.; Gacouin, A.; Camus, C.; Cynober, L.; Fest, T.; et al. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196*, 315–327. [[CrossRef](#)]
63. Demaret, J.; Venet, F.; Friggeri, A.; Cazalis, M.A.; Plassais, J.; Jallades, L.; Malcus, C.; Poitevin-Later, F.; Textoris, J.; Lepape, A.; et al. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression. *J. Leukoc. Biol.* **2015**, *98*, 1081–1090. [[CrossRef](#)]
64. Wakeley, M.E.; Gray, C.C.; Monaghan, S.F.; Heffernan, D.S.; Ayala, A. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis. *Crit. Care Clin.* **2020**, *36*, 69–88. [[CrossRef](#)]
65. Guignant, C.; Lepape, A.; Huang, X.; Kherouf, H.; Denis, L.; Poitevin, F.; Malcus, C.; Cheron, A.; Allaouchiche, B.; Gueyffier, F.; et al. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit. Care* **2011**, *15*, R99. [[CrossRef](#)]
66. Monaghan, S.F.; Thakkar, R.K.; Tran, M.L.; Huang, X.; Cioffi, W.G.; Ayala, A.; Heffernan, D.S. Programmed death 1 expression as a marker for immune and physiological dysfunction in the critically ill surgical patient. *Shock* **2012**, *38*, 117–122. [[CrossRef](#)]
67. Chang, K.; Svabek, C.; Vazquez-Guillamet, C.; Sato, B.; Rasche, D.; Wilson, S.; Robbins, P.; Ulbrandt, N.; Suzich, J.; Green, J.; et al. Targeting the programmed cell death 1: Programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit. Care* **2014**, *18*, R3. [[CrossRef](#)]
68. Huang, X.; Venet, F.; Wang, Y.L.; Lepape, A.; Yuan, Z.; Chen, Y.; Swan, R.; Kherouf, H.; Monneret, G.; Chung, C.S.; et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 6303–6308. [[CrossRef](#)]
69. Brahmamdam, P.; Inoue, S.; Unsinger, J.; Chang, K.C.; McDunn, J.E.; Hotchkiss, R.S. Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis. *J. Leukoc. Biol.* **2010**, *88*, 233–240. [[CrossRef](#)]
70. Watanabe, E.; Nishida, O.; Kakihana, Y.; Odani, M.; Okamura, T.; Harada, T.; Oda, S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: A multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock* **2020**, *53*, 686–694. [[CrossRef](#)]
71. Hotchkiss, R.S.; Colston, E.; Yende, S.; Angus, D.C.; Moldawer, L.L.; Crouser, E.D.; Martin, G.S.; Coopersmith, C.M.; Brakenridge, S.; Mayr, F.B.; 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*, 632–642. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Hotchkiss, R.S.; Colston, E.; Yende, S.; Crouser, E.D.; Martin, G.S.; Albertson, T.; Bartz, R.R.; Brakenridge, S.C.; Delano, M.J.; Park, P.K.; 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*, 1360–1371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Biomedicines* **2022**, *10*, 2260
- 12 of 13
73. Docke, W.D.; Randow, F.; Syrbe, U.; Krausch, D.; Asadullah, K.; Reinke, P.; Volk, H.D.; Kox, W. Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN-gamma treatment. *Nat. Med.* **1997**, *3*, 678–681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Presneill, J.J.; Harris, T.; Stewart, A.G.; Cade, J.F.; Wilson, J.W. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2002**, *166*, 138–143. [[CrossRef](#)]
75. Torres, L.K.; Pickkers, P.; van der Poll, T. Sepsis-induced immunosuppression. *Annu. Rev. Physiol.* **2022**, *84*, 157–181. [[CrossRef](#)]
76. Leijte, G.P.; Rimmel, T.; Kox, M.; Bruse, N.; Monard, C.; Gossez, M.; Monneret, G.; Pickkers, P.; Venet, F. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit. Care* **2020**, *24*, 110. [[CrossRef](#)]
77. Landelle, C.; Lepape, A.; Voirin, N.; Tognet, E.; Venet, F.; Bohe, J.; Vanhems, P.; Monneret, G. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* **2010**, *36*, 1859–1866. [[CrossRef](#)]
78. Hoogendijk, A.J.; Garcia-Laorden, M.I.; van Vught, L.A.; Wiewel, M.A.; Belkasim-Bohoudi, H.; Duitman, J.; Horn, J.; Schultz, M.J.; Scicluna, B.P.; van 't Veer, C.; et al. Sepsis patients display a reduced capacity to activate nuclear factor-kappaB in multiple cell types. *Crit. Care Med.* **2017**, *45*, e524–e531. [[CrossRef](#)]
79. Vincent, J.L.; Grimaldi, D. Novel Interventions—What's new and the future. *Crit. Care Clin.* **2018**, *34*, 161–173. [[CrossRef](#)]
80. Van Vught, L.A.; Klein Klouwenberg, P.M.; Spitoni, C.; Scicluna, B.P.; Wiewel, M.A.; Horn, J.; Schultz, M.J.; Nurnberg, P.; Bonten, M.J.; Cremer, O.L.; et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *JAMA* **2016**, *315*, 1469–1479. [[CrossRef](#)]
81. Grimaldi, D.; Pradier, O.; Hotchkiss, R.S.; Vincent, J.L. Nivolumab plus interferon-gamma in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, 18. [[CrossRef](#)]
82. Van Vught, L.A.; Wiewel, M.A.; Hoogendijk, A.J.; Frencken, J.F.; Scicluna, B.P.; Klouwenberg, P.M.C.K.; Zwinderman, A.H.; Lutter, R.; Horn, J.; Schultz, M.J.; et al. The host response in patients with sepsis developing intensive care unit-acquired secondary infections. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196*, 458–470. [[CrossRef](#)]



83. Meyer, N.J.; Reilly, J.P.; Anderson, B.J.; Palakshappa, J.A.; Jones, T.K.; Dunn, T.G.; Shashaty, M.G.S.; Feng, R.; Christie, J.D.; Opal, S.M.; et al. Mortality benefit of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist for sepsis varies by initial interleukin-1 receptor antagonist plasma concentration. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 21–28. [[CrossRef](#)]
84. DeMerle, K.M.; Angus, D.C.; Baillie, J.K.; Brant, E.; Calfee, C.S.; Carcillo, J.; Chang, C.H.; Dickson, R.; Evans, I.; Gordon, A.C.; et al. Sepsis subclasses: A framework for development and interpretation. *Crit. Care Med.* **2021**, *49*, 748–759. [[CrossRef](#)]
85. Antcliffe, D.B.; Burnham, K.L.; Al-Beidh, F.; Santhakumaran, S.; Brett, S.J.; Hinds, C.J.; Ashby, D.; Knight, J.C.; Gordon, A.C. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids: From the VANISH randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *199*, 980–986. [[CrossRef](#)]
86. Sweeney, T.E.; Azad, T.D.; Donato, M.; Haynes, W.A.; Perumal, T.M.; Henao, R.; Bermejo-Martin, J.F.; Almansa, R.; Tamayo, E.; Howrylak, J.A.; et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 915–925. [[CrossRef](#)]
87. Panacek, E.A.; Marshall, J.C.; Albertson, T.E.; Johnson, D.H.; Johnson, S.; MacArthur, R.D.; Miller, M.; Barchuk, W.T.; Fischkoff, S.; Kaul, M.; et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit. Care Med.* **2004**, *32*, 2173–2182. [[CrossRef](#)]
88. Francois, B.; Jeannot, R.; Daix, T.; Walton, A.H.; Shotwell, M.S.; Unsinger, J.; Monneret, G.; Rimmelé, T.; Blood, T.; Morre, M.; et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: The IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight* **2018**, *3*, e98960. [[CrossRef](#)]
89. Bone, R.C.; Balk, R.A.; Cerra, F.B.; Dellinger, R.P.; Fein, A.M.; Knaus, W.A.; Schein, R.M.; Sibbald, W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **1992**, *101*, 1644–1655. [[CrossRef](#)]
90. Levy, M.M.; Fink, M.P.; Marshall, J.C.; Abraham, E.; Angus, D.; Cook, D.; Cohen, J.; Opal, S.M.; Vincent, J.L.; Ramsay, G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* **2003**, *31*, 1250–1256. [[CrossRef](#)]
91. National Research Council; Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011.
92. Mirnezami, R.; Nicholson, J.; Darzi, A. Preparing for precision medicine. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 489–491. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Arnedos, M.; Vicier, C.; Loi, S.; Lefebvre, C.; Michiels, S.; Bonnefoi, H.; Andre, F. Precision medicine for metastatic breast cancer—limitations and solutions. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2015**, *12*, 693–704. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. World Health Organization. Cancer. Available online: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (accessed on 30 August 2022).
95. Gospodarowicz, M.; Benedet, L.; Hutter, R.V.; Fleming, I.; Henson, D.E.; Sobin, L.H. History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev. Control.* **1998**, *2*, 262–268. [[PubMed](#)]
96. Brierley, J.D.; Gospodarowicz, M.K.; Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed.; Wiley-Blackwell: Chichester, UK, 2016.
97. Marshall, J.C. The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: Toward a staging system for acute illness. *Virulence* **2014**, *5*, 27–35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Biomedicines* **2022**, *10*, 2260
- 13 of 13
98. Pierrakos, C.; Velissaris, D.; Bisdorff, M.; Marshall, J.C.; Vincent, J.L. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit. Care* **2020**, *24*, 287. [[CrossRef](#)]
99. La-Beck, N.M.; Jean, G.W.; Huynh, C.; Alzghari, S.K.; Lowe, D.B. Immune checkpoint inhibitors: New insights and current place in cancer therapy. *Pharmacotherapy* **2015**, *35*, 963–976. [[CrossRef](#)]
100. Cercek, A.; Lumish, M.; Sinopoli, J.; Weiss, J.; Shia, J.; Lamendola-Essel, M.; El Dika, I.H.; Segal, N.; Shcherba, M.; Sugarman, R.; et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 2363–2376. [[CrossRef](#)]
101. Maslove, D.M.; Tang, B.; Shankar-Hari, M.; Lawler, P.R.; Angus, D.C.; Baillie, J.K.; Baron, R.M.; Bauer, M.; Buchman, T.G.; Calfee, C.S.; et al. Redefining critical illness. *Nat. Med.* **2022**, *28*, 1141–1148. [[CrossRef](#)]
102. Seymour, C.W.; Kennedy, J.N.; Wang, S.; Chang, C.H.; Elliott, C.F.; Xu, Z.; Berry, S.; Clermont, G.; Cooper, G.; Gomez, H.; et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA* **2019**, *321*, 2003–2017. [[CrossRef](#)]
103. Casey, J.D.; Beskow, L.M.; Brown, J.; Brown, S.M.; Gayat, E.; Ng, G.M.; Harhay, M.O.; Jaber, S.; Jentzer, J.C.; Laterre, P.F.; et al. Use of pragmatic and explanatory trial designs in acute care research: Lessons from COVID-19. *Lancet Respir. Med.* **2022**, *10*, 700–714.