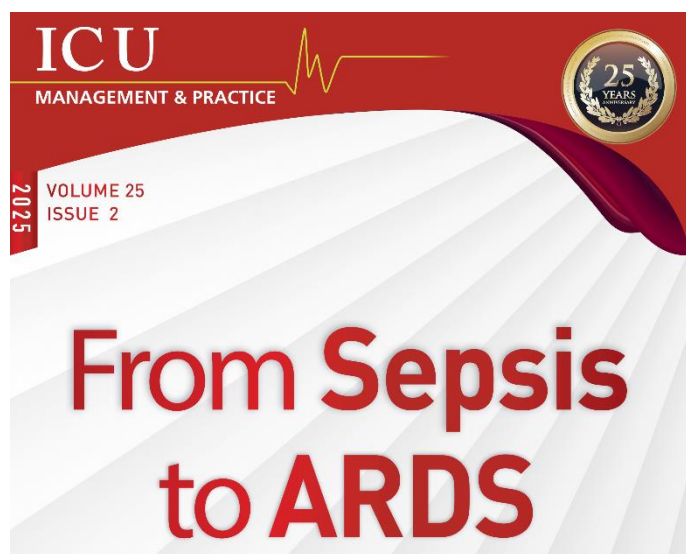




Jean-Louis Vincent

From Sepsis to ARDS

От сепсиса к ОРДС Перевод В.С. Гороховского



От сепсиса к ОРДС

Jean-Louis Vincent

Сепсис остается одной из самых серьезных проблем в области интенсивной терапии. Ежегодно в мире регистрируется около 49 миллионов случаев сепсиса, и он поражает *каждого пятого* человека в мире. Сепсис является причиной *11 миллионов* смертей в год — это *20%* всех смертей в мире.

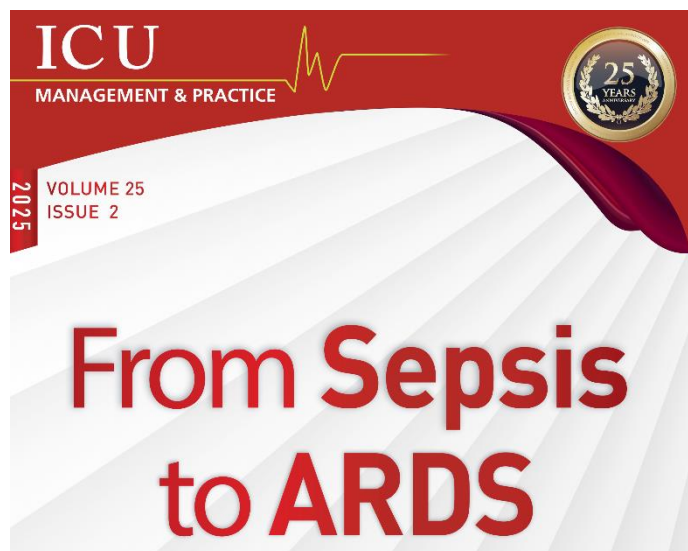
Сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) тесно связаны у пациентов в критическом состоянии. На самом деле, *сепсис является и* наиболее распространенной причиной ОРДС. ОРДС протекает тяжелее при сепсисе, поскольку у пациентов с сепсисом чаще развивается шок и полиорганная недостаточность. Кроме того, неконтролируемое воспаление повреждает не только легкие, но и другие органы, а нарушение регуляции иммунитета при сепсисе еще больше затрудняет выздоровление этих пациентов.

Несмотря на успехи в ранней диагностике и лечении сепсиса, переход от системного воспаления, вызванного инфекцией, к опасной для жизни дыхательной недостаточности часто происходит быстро и непредсказуемо.

Специалисты по интенсивной терапии опираются на научно обоснованные принципы: вентиляцию с низким дыхательным объёмом, консервативное управление жидкостью в организме, положение лёжа на животе и своевременное применение нервно-мышечной блокады для повышения шансов на выживание. Но даже с помощью этих инструментов справиться с ОРДС, вызванным сепсисом, сложно.

Переход от сепсиса к ОРДС подчеркивает сложное взаимодействие инфекции, воспаления и органной недостаточности. Ведение пациентов с сепсисом и ОРДС представляет значительные трудности для специалистов по интенсивной терапии из-за сложности, быстрого прогрессирования и поражения нескольких органов при этих состояниях. Они должны обеспечить соблюдение ключевых мер, включая раннее выявление, своевременное вмешательство, антибиотикотерапию, контроль жидкости и гемодинамики, стратегии вентиляции, положение в положении лёжа, поддержку органов, седацию, мониторинг и повторную оценку.

Ситуация не всегда должна быть безнадежной. В лечении пациентов, у которых сепсис переходит в ОРДС, есть потенциал для улучшения. Важно вовремя распознать признаки и понять взаимосвязь между сепсисом и ОРДС.



Molecular Subphenotypes in Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome

**Молекулярные субфенотипы при сепсисе и остром
респираторном дистресс-синдроме**

Перевод В.С. Гороховского



Молекулярные субфенотипы при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме

Dilip Jayasimhan, Michael A Matthay

Сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) являются гетерогенными критическими синдромами заболевания. Молекулярное субфенотипирование обещает углубить наше понимание этих синдромов и может предложить более точный метод для определения соответствующих методов лечения.

Текущие определения сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома

Сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) являются гетерогенными клиническими состояниями, которые поражают пациентов в критическом состоянии.

На основе текущих консенсусных определений эти синдромы диагностируются на основе клинических характеристик, легко доступных большинству врачей. Сепсис — это нерегулируемая реакция хозяина на инфекцию, которая приводит к опасной для жизни дисфункции органов (Singer и соавторы. 2016; Meyer and Prescott 2024).

На основе обновленных консенсусных критериев он определяется увеличением балла по шкале последовательной оценки недостаточности органов (SOFA) на 2 или более баллов от исходного уровня или быстрой оценки SOFA на 2 или более баллов в контексте предполагаемой инфекции. Основное внимание в этом обновлении было уделено выделению роли дисфункции органов, которая отличает сепсис от неосложненной инфекции. Новое определение уделяет меньше внимания синдрому системной воспалительной реакции, который был основным критерием диагностики сепсиса на основе предыдущей итерации.

Опасения относительно влияния этого изменения на распознавание сепсиса у пациентов в критическом состоянии привели к проведению исследований, оценивающих соответствие между этими двумя вариантами.



Среди пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), наблюдается хорошая корреляция между двумя определениями в распознавании сепсиса, но предыдущее определение Sepsis-2 более систематически охватывало септический шок по сравнению с текущими определениями сепсиса. ОРДС характеризуется двусторонней инфильтрацией легких и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, не объясняемой кардиогенным отеком легких (Wick и соавторы 2024). Концептуально ОРДС представляет собой острое диффузное воспалительное повреждение легких, вызванное таким фактором риска, как пневмония, внелегочный сепсис, аспирация или травма. Недавняя всемирная консенсусная конференция расширила определение ОРДС, чтобы устранить различия в выявлении ОРДС на основе доступных ресурсов и применяемых методов лечения, таких как инвазивная вентиляция легких (Matthay и соавторы 2024). Учитывая растущее использование высокопоточной назальной оксигенации, расширенное определение учитывает патофизиологические изменения, которые могут быть общими для пациентов, получающих высокопоточную назальную оксигенацию, и интубированных пациентов (Wick и соавторы 2022), что может позволить более раннее распознавание и лечение ОРДС. Кроме того, оно учитывает тот факт, что инвазивная вентиляция и мониторинг газов артериальной крови могут быть недоступны в условиях ограниченных ресурсов и включают пациентов, получающих кислород, при этом отношение показателя периферической пульсоксиметрической сатурации кислородом (SpO_2) к доле вдыхаемого кислорода <315 , если $SpO_2 \leq 97\%$ (Jayasimhan and Matthay 2024). Определения этих синдромов отдают приоритет раннему выявлению тяжелобольных пациентов с более высоким риском смерти с использованием легкодоступных клинических характеристик. Однако использование этих определений, вероятно, охватывает гетерогенную группу пациентов с различной базовой патофизиологией, поведением и характеристиками заболевания. Более того, эти простые клинические критерии не характеризуют сложные патологические особенности этих разнообразных синдромов в деталях. Это может быть одной из причин, по которой разработка клинически эффективных фармакологических или клеточных методов лечения сепсиса и ОРДС была ограничена.



Субфенотипы при синдромах критических заболеваний

За последнее десятилетие были предприняты значительные усилия для выявления значимых базовых подгрупп в пределах этих гетерогенных синдромов. Они могут основываться на клинических, физиологических или молекулярных характеристиках (Matthay и соавторы. 2020; Gordon и соавторы. 2024). Лучшее понимание различных молекулярных подтипов может объяснить отсутствие клинической эффективности биологических методов лечения, которые показывают доклинические обещания или гетерогенность в эффектах лечения в клинических испытаниях пациентов с сепсисом или ОРДС. Целью данной статьи является описание различных выявленных молекулярных подтипов, оценка различий в результатах, ориентированных на пациента, среди пациентов на основе базового молекулярного субфенотипа, краткое обобщение доказательств гетерогенности в эффекте лечения различных вмешательств среди пациентов с сепсисом или ОРДС на основе базового молекулярного субфенотипа и рассмотрение некоторых областей для дальнейших исследований.

Молекулярный субфенотип

Руководство Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) по ОРДС недавно определило субфенотип как «отдельную подгруппу (пациентов с ОРДС), которую можно надежно отличить от других подгрупп на основе набора или модели наблюдаемых или измеряемых свойств» (Graselli и соавторы. 2023). Дискриминация обычно основана на оценке многомерного описания признаков на основе данных. Субфенотипы также должны быть воспроизводимы в разных популяциях.

Молекулярные субфенотипы для целей этого обзора представляют собой подгруппу пациентов с сепсисом или ОРДС, которые имеют схожие биологические факторы, которые либо предвещают другой прогноз, либо показывают ответ на определенное лечение. Это может быть основано на одном биомаркере или нескольких биомаркерах. Молекулярные субфенотипы могут оказаться более перспективными по сравнению с клиническими и физиологическими субфенотипами, поскольку они могут обеспечить лучшее



понимание базовой реакции хозяина и отдельных патологических изменений, которые близки к клиническим или физиологическим изменениям.

Молекулярные субфенотипы при ОРДС

Единые биомаркеры

За последние два десятилетия был выявлен ряд важных прогностических биомаркеров при ОРДС. Эти открытия были сделаны на основе белковых биомаркеров в плазме крови, а также белковых биомаркеров, обнаруженных в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Эти биомаркеры включают показатели воспаления, повреждения эпителия лёгких, фибропролиферации, окислительного повреждения, повреждения эндотелия, а также внелёгочной дисфункции органов (van der Zee и соавторы. 2020; Antonucci и соавторы. 2024; Jayasimhan и соавторы. 2021).

Среди белковых биомаркеров, измеряемых в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и связанных с патофизиологией и исходами у пациентов с ОРДС, пептид проколлагена II типа (PCP-III) показал высокую точность в выявлении фибропролиферации у пациентов с ОРДС (Clark и соавторы. 1995; Chestnut и соавторы. 1997). Впоследствии эти результаты были подтверждены, а степень фибропролиферации при поперечном сечении была сопоставлена с содержанием PCP-III в жидкости для бронхоальвеолярного лаважа (Forel и соавторы. 2015).

Несколько биомаркеров белков в плазме крови показали связь с исходами заболевания у пациентов с ОРДС. Однако неясно, связаны ли эти белки в плазме крови только с тяжестью заболевания или дают представление о патофизиологии, лежащей в основе заболевания, что, если воздействовать на неё с помощью специальных методов лечения, может улучшить исходы. В качестве примера можно привести использование рецептора к конечным продуктам гликирования в плазме крови (RAGE) для оценки повреждения альвеолярного эпителия 1-го типа (Uchida и соавторы. 2006). Вторичный анализ результатов исследования ARDSnet низко объёмной вентиляции при ОРДС показал, что у пациентов с высоким исходным уровнем RAGE в плазме смертность при таком режиме вентиляции была ниже, чем у пациентов с низким уровнем RAGE в плазме (Calfee и соавторы. 2008). Это говорит о том,



что некоторым пациентам может быть полезнее низко объемная вентиляция, чем другим, и позволяет предположить, что ультрапротективная вентиляция с очень низким дыхательным объёмом может быть полезна для некоторых пациентов с ОРДС, возможно, с более выраженным повреждением альвеолярного эпителия. Кроме того, в исследованиях на пациентах с пневмонией COVID-19 RAGE показал свою патогенетическую и прогностическую ценность, особенно в сочетании с повышенным уровнем вирусного антигена SARS-CoV-2 (Wick и соавторы. 2022; Мэттей и др. 2023; Уик и др. 2024).

Множественные биомаркеры

Использование нескольких биомаркеров для выявления субфенотипов показало свою эффективность с точки зрения прогнозирования, а также потенциала для прогнозирования реакции на конкретные вмешательства. С помощью методов кластеризации у пациентов с ОРДС из нескольких когорт неоднократно выявлялись два субфенотипа.

В важном исследовании, проведённом Calfee и его коллегами, эти два субфенотипа были впервые выявлены с помощью неконтролируемого подхода, анализа скрытых классов, основанного на клинических и биологических критериях пациентов с ОРДС, участвовавших в двух крупных рандомизированных исследованиях (Calfee и соавторы. 2014). Один из субфенотипов характеризовался гипervоспалительным субфенотипом с высоким уровнем воспалительных биомаркеров, таких как сывороточный интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), рецептор 1 фактора некроза опухоли (TNF) (TNFR1), и низким уровнем сывороточного бикарбоната и протеина С. Используя тот же метод кластеризации, эти два субфенотипа были выявлены в нескольких когортах пациентов, участвовавших в рандомизированных контролируемых исследованиях и обсервационных наблюдениях.

Упрощённая модель с тремя и четырьмя переменными, разработанная с использованием алгоритма машинного обучения, точно предсказывала эти фенотипы в трёх когортах пациентов с ОРДС, участвовавших в клинических испытаниях, и была подтверждена в четвёртом испытании (Sinha и соавторы.



2020). Обе упрощённые модели также показали хорошую точность в прогнозировании гипервоспалительных и гиповоспалительных субфенотипов при внешнем тестировании в двух дополнительных когортах пациентов с ОРДС, участвовавших в клинических испытаниях. Этот простой подход может быть полезен для выявления этих субфенотипов в реальном времени в ходе клинических испытаний. Аналогичный субфенотип также был выявлен среди пациентов с помощью модели иерархической кластеризации в европейской когорте пациентов с ОРДС (Vos и соавторы. 2017).

Распространённость гипервоспалительного фенотипа в этих исследованиях варьируется от 27 до 34% среди нескольких групп пациентов с ОРДС. Вышеупомянутые исследования неизменно показывают, что гипервоспалительные субфенотипы связаны с почти двукратным увеличением риска смерти по сравнению с гиповоспалительным фенотипом. Эти исследования также указывают на неоднородность эффекта от конкретных методов лечения. Повторный анализ исследования ALVEOLI (Assessment of Low tidal Volume and elevated end-expiratory volume to Obviate Lung Injury - Оценка низкого дыхательного объема и повышенного конечного выдоха для предотвращения повреждения легких) показал значительное взаимодействие между субфенотипом и распределением по группам лечения (Calfee и соавторы. 2014). У пациентов с гипервоспалительным субфенотипом смертность была ниже при рандомизации в группу с высоким ПДКВ по сравнению с группой с низким ПДКВ. Аналогичные взаимодействия наблюдались в других клинических исследованиях пациентов с ОРДС. Повторный анализ результатов исследования Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT) показал, что у пациентов с гипервоспалительным субфенотипом наблюдалось более значительное улучшение показателей выживаемости при рандомизации на ограничительную стратегию в отношении жидкости (Famous и соавторы. 2017). Исследование пациентов, участвовавших в испытании симвастатина для лечения ОРДС, не выявило существенных различий в эффекте лечения в общей когорте, но показало неоднородность эффекта лечения в зависимости от субфенотипа (Calfee и соавторы. 2018). У пациентов с гипервоспалительным субфенотипом, рандомизированных для лечения симвастатином, смертность была ниже, чем



у пациентов, получавших плацебо, в то время как у пациентов с гиповоспалительным субфенотипом такого взаимодействия не наблюдалось. Среди пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, многочисленные исследования продемонстрировали наличие этих двух субфенотипов. У пациентов с гипервоспалительным субфенотипом наблюдалось более значительное снижение смертности при лечении глюкокортикоидами по сравнению с пациентами с гиповоспалительным субфенотипом (Sinha и соавторы 2021). Было высказано предположение, что более высокий уровень смертности среди пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, был выше, чем в исторических когортах пациентов с ОРДС, из-за более высокой распространённости гипервоспалительного фенотипа среди пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19. Однако исследование Sinha и его коллег, в котором использовалась экономная регрессионная модель с ограниченным количеством переменных, показало, что распространённость гипервоспалительного фенотипа среди небольшой группы пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, в Соединённом Королевстве не выше, чем в предыдущих когортах пациентов с ОРДС (Sinha и соавторы 2020). Кроме того, другое исследование выявило новые субфенотипы на основе анализа скрытых классов у госпитализированных пациентов с COVID-19, участвовавших в клиническом испытании (Alipanah-Lechner 2024).

Молекулярные субфенотипы при сепсисе

Единичные биомаркеры

Отдельные биомаркеры, в том числе белки острой фазы, хемокиновые лиганды, растворимые рецепторные белки, белки острой фазы и растворимый рецептор урокиназного активатора плазминогена (sUPAR), показали свою эффективность в прогнозировании повышенного риска смерти у пациентов с сепсисом (He и соавторы 2024). До сих пор лишь в нескольких исследованиях оценивалась ценность этих биомаркеров для прогнозирования реакции на конкретные методы лечения.

Рандомизированное исследование ранней фазы с варьированием дозы, проведенное Reinhart и его коллегами, показало перспективность использования порогового значения IL-6 > 1000 пг / мл для прогнозирования



ответа на лечение антителами к фактору некроза опухоли (Reinhart и соавторы, 1996). Эти результаты, однако, не были воспроизведены в более крупном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном той же группой (Reinhart и соавторы, 2001).

Более высокий уровень свободного от клеток гемоглобина в плазме, который является потенциальным медиатором провоспалительной реакции и окислительного повреждения, связан с повышенной смертностью у пациентов с сепсисом. Наблюдательное исследование пациентов в критическом состоянии показало, что применение парацетамола, мощного восстановителя гемопротеинов, может ослабить неблагоприятное воздействие свободного от клеток гемоглобина и связано с улучшением выживаемости у пациентов с сепсисом и повышенным уровнем свободного от клеток гемоглобина (Janz и соавторы 2013). Последующее рандомизированное контролируемое исследование второй фазы не показало улучшения показателей выживаемости и отсутствия необходимости в поддержке органов у пациентов с сепсисом (Уэйр и др., 2024). Однако у пациентов, получавших парацетамол, реже развивался ОРДС, и у них наблюдалось значительно более значительное улучшение показателей SOFA в период с 1-го по 4-й день. Значимого взаимодействия между исходным уровнем внеклеточного гемоглобина и лечением парацетамолом не наблюдалось, но были выявлены численные различия, указывающие на пользу парацетамола; возможно, исследование не было достаточно масштабным, чтобы выявить эту разницу в подгруппах. Более масштабное рандомизированное и слепое исследование третьей фазы могло бы оценить эти интересные результаты с помощью измерения уровня внеклеточного гемоглобина в плазме в режиме реального времени и сравнения эффективности ацетаминофена и плацебо у пациентов с более высоким уровнем внеклеточного гемоглобина (более 10 мг/дл).

Множественные биомаркеры

В ряде исследований оценивалось использование нескольких биомаркеров для разделения пациентов на субфенотипы, которые могут быть связаны с повышенной смертностью и прогнозировать реакцию на конкретные методы лечения. Эти методы кластеризации без учителя классифицируют пациентов



по подтипам на основе транскриптомных данных (Davenport и соавторы 2016; Burnham и соавторы 2017), клинических и молекулярных биомаркеров (Scicluna и соавторы 2017; Seymour и соавторы 2019).

Wong и его коллеги оценили возможность использования полногеномного профилирования экспрессии для выявления субфенотипов у педиатрических пациентов с сепсисом (Wong и соавторы 2009). Используя модель иерархической кластеризации без учителя, они выявили три субфенотипа сепсиса в этой педиатрической когорте. Подкласс А был связан с повышенной тяжестью заболевания, дисфункцией органов и более высокой смертностью. Эти подклассы были подтверждены в последующих исследованиях, и были последовательно идентифицированы первые два подкласса — А и В, которые соответствуют адаптивному иммунитету и передаче сигналов через глюкокортикоидные рецепторы (Wong и соавторы 2011). Эти эндотипы также были воспроизведены с помощью быстрой мультиплексной цифровой платформы для количественного анализа матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) (Wong и соавторы 2015). Впоследствии эти эндотипы продемонстрировали неоднородность терапевтического эффекта глюкокортикоидов у пациентов с септическим шоком, участвовавших в многофакторном клиническом исследовании вазопрессина и гидрокортизона. У пациентов с эндотипом А, у которых наблюдалось подавление адаптивного иммунного ответа и сигнальных путей глюкокортикоидных рецепторов, смертность при лечении гидрокортизоном была выше, чем при лечении плацебо (Wong и соавторы 2021). Аналогичная модель, показавшая прогностическую ценность при педиатрическом септическом шоке, была продемонстрирована как прогностически ценная в животной модели сепсиса. В исследовании с использованием педиатрической модели риска сепсиса на основе биомаркеров (PERSEVERE) модель на основе 12 генов использовалась для определения дозировки противомикробных препаратов у мышей с более высоким показателем PERSEVERE, что указывало на более высокую бактериальную нагрузку, которую можно было устранить с помощью более высоких доз антибиотиков (Wong и соавторы 2019).



В ходе исследования взрослых пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии в Великобритании с сепсисом, Davenport и его коллеги обнаружили два различных субфенотипа сигнатур реакции на сепсис (SRS) на основе транскриптомического анализа лейкоцитов периферической крови (Davenport и соавторы 2016). Класс SRS-1 демонстрировал признаки иммуносупрессии с пониженной регуляцией антигена лейкоцитов человека класса II, истощением Т-клеток и толерантностью к эндотоксину и был связан с более высоким уровнем смертности, чем SRS-II. Эти результаты были подтверждены у пациентов с фекальным перитонитом и тяжёлой внебольничной пневмонией. Интересно, что реакция организма не зависела от источника инфекции. Как и в случае с субфенотипами, выявленными Вонгом и его коллегами, есть основания предполагать, что лечение гидрокортизоном зависит от основного класса SRS. Вторичный анализ данных мРНК, доступных для подгруппы пациентов, участвовавших в исследовании VANISH, показал, что лечение гидрокортизоном было связано с более высокой смертностью (Antcliffe и соавторы 2019). Сеймур и его коллеги выделили и подтвердили четыре клинических подтипа сепсиса на основе данных двух наблюдательных групп (Seymour, 2019). Они воспроизвели эти субфенотипы в последующей когорте пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией и в трёх когортах пациентов с сепсисом, участвовавших в клинических испытаниях. Они обнаружили сильную корреляцию между клиническими субфенотипами и биомаркерами реакции организма. У фенотипов γ и δ наблюдались более высокие показатели воспаления и нарушения свёртываемости крови по сравнению с фенотипами α и β .

Cohen и его коллеги попытались использовать экспрессию генов-кандидатов для передачи сигналов глюкокортикоидным рецепторам, чтобы выявить пациентов с септическим шоком, которым будет полезно лечение гидрокортизоном (Cohen и соавторы 2021). Хотя экспрессия ни одного из генов-кандидатов не была связана с улучшением состояния при лечении гидрокортизоном, четыре гена, не связанные с генами-кандидатами, показали взаимодействие с лечением гидрокортизоном. Однако эти результаты не были скорректированы с учётом множественных сравнений и остаются гипотетическими.



Гипервоспалительный и гиповоспалительный субфенотипы, выявленные у пациентов с ОРДС, также были обнаружены у пациентов с сепсисом. Анализ двух проспективных наблюдательных когорт и двух когорт пациентов, участвовавших в рандомизированных контролируемых исследованиях, воспроизвёл ту же двухклассовую модель с клиническим классификатором, который хорошо согласуется с двухклассовой моделью у пациентов с ОРДС (Sinha и соавторы 2023). Эти результаты остаются стабильными, несмотря на анализ чувствительности с исключением пациентов с ОРДС. Среди пациентов, участвовавших в клиническом исследовании, оценивавшем эффективность активированного белка С при сепсисе, наблюдалась неоднородность эффекта лечения в зависимости от субфенотипа. По сравнению с плацебо, лечение активированным белком С было связано с более низкой смертностью в гипервоспалительном субфенотипе и более высокой смертностью в гиповоспалительном субфенотипе.



Рисунок 1 Обзор методов, используемых в настоящее время для кластеризации пациентов на основе общих характеристик. Традиционно тяжелобольные пациенты кластеризовались по общим клиническим признакам синдрома, такого как сепсис или ОРДС, или с использованием других непосредственно наблюдаемых общих клинических характеристик, таких как источник инфекции или тяжесть заболевания. Ограничения таких мер могут игнорировать клинически важную гетерогенность в этих группах, которую фенотипирование на основе молекулярных характеристик может помочь смягчить



Трансляционное тестирование субфенотипов в клинических испытаниях

Несмотря на убедительные доказательства, указывающие на наличие клинических и транскриптомических подтипов как при сепсисе, так и при ОРДС, сохраняются проблемы с применением этих знаний для улучшения клинических результатов. Основным препятствием для внедрения этих подходов в клиническую практику является сложность выявления этих субфенотипов у постели больного. Большинство неконтролируемых методов требуют большого количества переменных и специализированного тестирования (например, панелей экспрессии генов). Тем не менее, отдельные специфические биомаркеры, такие как внеклеточный гемоглобин или упрощённые модели с тремя переменными, измеряющие IL-6 и TNFR1, а также самый низкий уровень бикарбоната в сыворотке, теперь можно определять в режиме реального времени. Они станут основой для второй фазы рандомизированного исследования, которое начнётся в Великобритании и будет расширено на США и другие страны (<https://panthertrial.org>).

В заключение следует отметить, что с появлением молекулярного фенотипирования лечение пациентов в критическом состоянии может стать более точным и целенаправленным по сравнению с используемыми в настоящее время методами кластеризации (**рис. 1**).

Список литературы:

- Alipanah-Lechner N, Hurst-Hopf J, Delucchi K, et al. Novel subtypes of severe COVID-19 respiratory failure based on biological heterogeneity: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2024;28(1):1-12.
- Antcliffe DB, Burnham KL, 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):980-988.
- Antonucci E, Garcia B, Chen D, et al. Incidence of acute kidney injury and attributive mortality in acute respiratory distress syndrome randomized trials. *Intensive Care Med*. 2024;50(8):1198-1209.
- Bos LD, Schouten LR, van Vught LA et al. (2017) Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax*. 72(10).



- Burnham KL, Davenport EE, Radhakrishnan J, et al. Shared and distinct aspects of the sepsis transcriptomic response to fecal peritonitis and pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3):328-339.
- Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-620.
- Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simv- astatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(9):691-698.
- Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, et al. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax*. 2008;63(12):1092-1098.
- Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, et al. Early detection of type III pro-collagen peptide in acute lung injury. Pathoge- netic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3):840-845.
- Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, et al. Type III pro-collagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):17-23.
- Cohen J, Blumenthal A, Cuellar-Partida G, et al. The relation- ship between adrenocortical candidate gene expression and clinical response to hydrocortisone in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):1063-1074.
- Davenport EE, Burnham KL, 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):307-318.
- Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):322-328.
- Forel JM, Guervilly C, Hraiech S, et al. Type III pro-collagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):141-150.
- Gordon AC, Alipanah-Lechner N, Bos LD, et al. From ICU syndromes to ICU subphenotypes: consensus report and recom- mendations for developing precision medicine in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(2):202-214.
- Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, pheno- typing and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49(7):1009-1026.
- He RR, Yue GL, Dong ML, et al. Sepsis biomarkers: advance- ments and clinical applications—a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):1-15.



- Janz DR, Bastarache JA, Peterson JF et al. (2013) Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen, and mortality in patients with sepsis: an observational study. *Crit Care Med*. 41(3).
- Jayasimhan D, Foster S, Chang CL, et al. Cardiac biomarkers in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2021;9(1):1-12.
- Jayasimhan D, Matthay MA. Definitions of acute respiratory distress syndrome: present recommendations and challenges. *Clin Chest Med*. 2024;45(4):615-626.
- Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(1):e1-e12.
- Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, et al. Phenotypes and person- alized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2380-2392.
- Matthay ZA, Fields AT, Wick KD, et al. COVID-19 Associated Coagulopathy Inflammation Thrombosis (Co-ACIT) Study Group. Association of SARS-CoV-2 nucleocapsid viral antigen and the receptor for advanced glycation end products with development of severe disease in patients presenting to the emergency department with COVID-19. *Front Immunol*. 2023;14:1-10.
- Meyer MJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2024;391(22):2103-2114.
- Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo- controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody frag- ment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med*. 2001;29(4):741-748.
- Reinhart K, Wiegand-Löhnert C, Grimminger F. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med*. 1996;24(5):672-684.
- Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):816-826.
- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):1980-1992.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third Inter- national Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
- Sinha P, Calfee CS, Cherian S, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1155-1164.
- Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):244-250.



Sinha P, Furfaro D, Cummings MJ, et al. Latent class analysis reveals COVID-19-related acute respiratory distress syndrome subgroups with differential responses to corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1365-1376.

Sinha P, Kerchberger VE, Willmore A, et al. Identifying molecular phenotypes in sepsis: an analysis of two prospective observational cohorts and secondary analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(11):1037-1050.

Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1006-1013.

van der Zee P, Rietdijk W, Somhorst P, et al. A systematic review of biomarkers multivariately associated with acute respiratory distress syndrome development and mortality. *Crit Care*. 2020;24(243):1-11.

Ware LB, Files DC, Fowler A, et al. Acetaminophen for prevention and treatment of organ dysfunction in critically ill patients with sepsis: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(5):441-451.

Wick KD, Siegel L, Neaton JD, et al. RAGE has potential pathogenic and prognostic value in nonintubated hospitalized patients with COVID-19. *JCI Insight*. 2022;7(9):e158849.

Wick KD, Siegel L, Oldmixon C, et al. Longitudinal importance of the soluble receptor for advanced glycation end-products in nonintubated hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2024;327(5):L931-L938.

Wick KD, Ware LB, Matthay MA. Acute Respiratory Distress Syndrome. *BMJ*. 2024;387:e076612.

Wong HR, Caldwell JT, Cvijanovich NZ, et al. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *Sci Transl Med*. 2019;11(518):eaax3795.

Wong HR, Cvijanovich N, Lin R, et al. Identification of pediatric septic shock subclasses based on genome-wide expression profiling. *BMC Med*. 2009;7:34.

Wong HR, Cvijanovich NZ, Allen GL, et al. Validation of a gene expression-based subclassification strategy for pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2517-2523.

Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):309-315.

Wong HR, Hart KW, Lindsell CJ, et al. External corroboration that corticosteroids may be harmful to septic shock endotype A patients. *Crit Care Med*. 2021;49(1):1-9.