

## Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование)

М. А. Магомедов<sup>1,2</sup>, Н. Г. Бурда<sup>3</sup>, З. Ф. Мисиков<sup>4</sup>,  
А. Ю. Рыжков<sup>5</sup>, В. В. Антонова<sup>5,6</sup>, Р. А. Черпаков<sup>5,6\*</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Городская клиническая больница №64 им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61

<sup>4</sup> Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д.10

<sup>5</sup> НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>6</sup> НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

**Для цитирования:** М. А. Магомедов, Н. Г. Бурда, З. Ф. Мисиков, А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 11–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-11-19> [На русск. и англ.]

### Резюме

В действующие рекомендации МЗ (№15 от 22.02.22) не включены препараты с пульмонопротекторным эффектом. Вместе с тем, одна из основных проблем, с которой сталкивается врач отделения интенсивной терапии при лечении пациентов с COVID-19 — развитие тяжелого и крайне тяжелого ОРДС на фоне вирусной пневмонии. Синтетический аналог лей-энкефалина потенциально эффективен в решении данной проблемы.

**Цель исследования:** изучить эффективность синтетического аналога лей-энкефалина при ОРДС у пациентов с COVID-19.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включили 35 пациентов, разделенных на 2 группы. Группа I (основная,  $n=15$ ) — терапия согласно 15-м временным рекомендациям МЗ дополнили продленной инфузией синтетического аналога лей-энкефалина со скоростью 5 мкг/кг/час в течении 5 дней. Группа II (контрольная,  $n=20$ ) — проводили только стандартное лечение. Оценивали данные лучевой диагностики, частоту, тяжесть и динамику респираторных осложнений, изменения показателей P/F, прогностических шкал APACHE II, SOFA и NEWS.

**Результаты.** У пациентов, получавших исследуемый препарат, процент повреждения ткани легких не изменился: Median (IQR) 0 [–8; 0], а в контрольной группе — увеличился в среднем на 10%: Median (IQR) +10,0 [+2; +20] ( $p=0,001$ ). Доля пациентов в I группе с положительной динамикой в интервале сроков с 5-го по 9-й день была значимо выше и составила 46,7% [24,8%; 69,9%], в группе II — 15,0% [5,2%; 36,0%] ( $p=0,04$ ). Также в группе I, начиная с 4-х суток, медиана индекса P/F была значимо выше, чем в группе II — 220 [185; 245] против 127 [111; 158], соответственно ( $p=0,014$ ). Необходимость проведения НИВЛ в группе I к 7 суткам составила в среднем 6,7%, а в группе II — 45,0%, что было значимо выше по отношению к основной группе ( $p=0,013$ ).

**Заключение.** Применение синтетического аналога лей-энкефалина оказало значимое влияние на основные показатели тяжести течения вирусной пневмонии при COVID-19, что может служить основанием разработки новой эффективной стратегии лечения.

**Ключевые слова:** COVID-19; пневмония; ОРДС; даларгин; пульмонопротекция; интенсивная терапия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело сторонней финансовой поддержки.

## Synthetic Analogue of Leu-Enkephalin in COVID-19 (a Prospective Clinical Study)

Marat A. Magomedov<sup>1,2</sup>, Natalia G. Burda<sup>3</sup>, Zaur F. Misikov<sup>4</sup>,  
Alexander Yu. Ryzhkov<sup>5</sup>, Victoria V. Antonova<sup>5,6</sup>, Rostislav A. Cherpakov<sup>5,6\*</sup>

### Адрес для корреспонденции:

Ростислав Александрович Черпаков  
E-mail: Zealot333@mail.ru

### Correspondence to:

Rostislav A. Cherpakov  
E-mail: Zealot333@mail.ru

<sup>1</sup> N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow City Health Department  
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,  
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

<sup>3</sup> V. V. Vinogradov Municipal Clinical Hospital № 40,  
61 Vavilov Str., 117292 Moscow, Russia

<sup>4</sup> City Clinical Hospital № 24, Moscow Department of Health  
10 Pistsovaya Str., 127015 Moscow, Russia

<sup>5</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>6</sup> N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Department of Health,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

## Summary

One of the main problems facing intensivists when treating patients with COVID-19 is severe and critical acute respiratory distress syndrome (ARDS) with the underlying viral pneumonia. The current guidelines of the Russian Ministry of Health (Version 15 of 22.02.22) do not include drugs with a lung protective effect. This issue could be solved by administration of a synthetic analogue of leu-enkephalin.

**Aim.** Study the efficacy of a synthetic analogue of leu-enkephalin in ARDS in patients with COVID-19.

**Materials and methods.** The study included 35 patients divided into 2 groups. Group 1 (main) patients ( $n=15$ ) in addition to standard therapy received a continuous infusion of synthetic analogue of leu-enkephalin at a rate of 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$  for 5 days. Patients from group 2 (control,  $n=20$ ) were treated according to the Temporary Guidelines of the Ministry of Health (V.15), but without the synthetic analogue of leu-enkephalin. The radiological data, frequency, severity and evolution of respiratory complications, changes in P/F ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) ratio, as well as changes in the scores of prognostic APACHE II, SOFA, and NEWS scales were evaluated.

**Results.** In patients taking the studied drug, the percentage of lung damage did not change with the median (IQR) of 0 [–8; 0], while in the control group it increased by approximately 10% with the median (IQR) of +10,0 [+2; +20] ( $P=0.001$ ). The proportion of patients in group 1 with positive disease evolution within 5–9 days after treatment initiation was significantly higher and reached 46.7 [24.8; 69.9]%, whereas in group 2 it was 15.0 [5.2; 36.0]% ( $P=0.04$ ). Also, in group 1, starting from day 4, the median P/F ratio was significantly higher than in group 2 reaching 220 [185;245] versus 127 [111;158], respectively ( $P=0.014$ ). The need for non-invasive lung ventilation in group 1 on day 7 averaged 6.7%, while in group 2 it was as high as 45.0%, which was significantly higher than in the main group ( $P=0.013$ ).

**Conclusions.** The use of synthetic analogue of leu-enkephalin according to the specified regimen had a significant impact on the main parameters of the viral pneumonia severity. The results serve as a rationale for the development of a novel effective treatment strategy to supplement the current standard COVID-19 management.

**Keywords:** COVID-19; pneumonia; ARDS; dalargin; lung protection; intensive care

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

**Funding.** The study had no third-party financial support.

The full text version of the paper is available at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) — это респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2. Общеизвестно, что вызванное SARS-CoV-2 повышение содержания цитокинов, зачастую реализующееся как «цитокиновый шторм», связано с ухудшением состояния пациентов с COVID-19 [1]. Течение COVID-19 может быстро осложниться опасной для жизни пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [2].

Более 30 лет назад в клинику был внедрен синтетический аналог лей-энкефалина с дельта-опиоидной активностью — даларгин. В ранних исследованиях было показано наличие у препарата кардиопротекторных свойств при операциях с искусственным кровообращением (ИК) [3]. В дальнейших исследованиях были показаны его пульмопротекторные свойства [4]. Кроме этого, в ряде исследований отмечена способность даларгина снижать частоту инфекционных ослож-

нений [5, 6]. Однако механизм его органопротекторных свойств оставался не ясным до недавнего времени. В 2018 году в экспериментальном исследовании был показан защитный эффект даларгина в отношении эндотелия, находившегося в контакте с сывороткой пациентов с септическим шоком [7], а в недавнем исследовании *in vitro* был продемонстрирован дозозависимый противовоспалительный эффект синтетического аналога лей-энкефалина, обусловленный его влиянием на активированные бактериальными компонентами (липополисахарид и формил-пептид) нейтрофилы [8].

Представляют большой интерес данные недавних исследования *in vivo*, в которых было показано, что синтетический аналог лей-энкефалина обладает противовоспалительными свойствами и снижает летальность на модели острого респираторного дистресс-синдрома у мышей [9, 10].

В основе выполненного клинического исследования лежала следующая гипотеза: эф-

фективность препарата даларгин в отношении скорости разрешения клинической симптоматики острого респираторного дистресс-синдрома средней и тяжелой степени, развившегося на фоне новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, превосходит эффективность лечения, рекомендованного в рамках действовавших на тот момент временных методических рекомендаций Минздрава России (№ 15 от 22.02.2022).

Цель исследования — изучить эффективность синтетического аналога лей-энкеφαлина при ОРДС у пациентов с COVID-19.

## Материал и методы

Перед включением пациента в исследование исследователь предлагал заполнить форму информированного согласия с подробным разъяснением цели, задач и схемы исследования, а также объяснял в доступной форме все аспекты, связанные с особенностями применяемого препарата синтетического аналога лей-энкеφαлина, даларгина.

Согласно действующей инструкции к применению, препарат даларгин относится к клинко-фармакологической группе «противоязвенный препарат с антисекреторной активностью». Учитывая крайне высокий риск развития язв желудка у пациентов в критических состояниях в целом [11, 12] и на фоне гормональной терапии в частности [13], продленную инфузию даларгина проводили с целью гастропротекции и назначали консилиумом врачей по показаниям (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе). В группу сравнения включили сопоставимых по тяжести заболевания пациентов с аналогичным анамнезом. Изучение органопротекторного потенциала препарата даларгин было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР)», протокол № 5/21/7 от 23/12/2021.

Проспективное исследование выполнили на двух базах:

- Временный госпиталь ГБУЗ ГКБ № 24 Департамента здравоохранения города Москвы на базе павильона № 75;
- Ковидный госпиталь в Сокольниках ГБУЗ ГКБ им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы.

Основным критерием первичного поступления или перевода пациентов из профильного отделения в отделение реанимации служила невозможность обеспечения адекватного газообмена на фоне проведения низкочастотной оксигенотерапии (до 10 л/мин). Дополнительными критериями перевода являлась выраженная отрицательная динамика по КТ, субъективное ухудшение состояния, явления нестабильности гемодинамики и выраженное прогрессирование дыхательной недостаточности. Всем пациентам прово-

дили лечение, соответствующее актуальным временным методическим рекомендациям Минздрава России по лечению коронавирусной инфекции (версия 15 от 22.02.22). Пациентов разделили на две группы. В группе I (основной,  $n=15$ ) с целью гастропротекции пациентам осуществляли непрерывную продленную инфузию даларгина со скоростью 5 мкг/кг/час в течение 5 дней. В группе II (контрольной,  $n=20$ ) проводили только стандартное лечение.

Критерии включения:

- Письменное согласие пациента на участие в исследовании.
- Возраст 18–85 лет.
- Установленный диагноз COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести согласно методическим рекомендациям Минздрава России № 15 от 22.02.2022.
- ОРДС средней и тяжелой степени (Берлинские дефиниции).
- Рентгенологическое (КТ-2,3,4) подтверждение диагноза ОРДС.

Критерии невключения (при наличии хотя бы одного из критериев):

- Гиперчувствительность к даларгину и любому компоненту препарата в анамнезе.
- Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (цирроз печени, ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатиты В и С, декомпенсированный сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитом, инфаркт миокарда или инсульт менее чем за 6 месяцев до момента включения в исследование, нестабильная стенокардия, прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости; тяжелые хронические заболевания легких (ОФВ<sub>1</sub> менее 20 мл/кг должной массы тела), хроническое интерстициальное заболевание легких с постоянной интерстициальной инфильтрацией на рентгенограмме или при КТ, документированная хроническая ретенция CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub> > 50 мм рт. ст.) или хроническая гипоксемия (PaO<sub>2</sub> < 55 при FiO<sub>2</sub> = 0,21) и любые прочие заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняли интерпретацию результатов лечения.
- Наличие основного заболевания с ожидаемой 6-месячной летальностью >50%.
- Неврологические заболевания с риском внутривенной гипертензии (при которых необходимо избегать гиперкапнии).
- Нервно-мышечные заболевания, которые могли потребовать продленной ИВЛ.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Отягощенный аллергологический анамнез.
- Острая психическая продуктивная симптоматика (психоз, бред, галлюцинации).
- Активный неопластический процесс, карциноидный синдром.
- Активный туберкулез.
- Печеночная недостаточность (АЛТ или АСТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы или

общий билирубин или щелочная фосфатаза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы).

• Клинически регистрируемые нарушения функции почек или тяжелая декомпенсированная почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, перитонеального диализа.

- Алкоголизм.
- Наркомания или токсикомания.

Критерии исключения:

• Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

• Развитие нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему проведению лечения.

• Развитие жизнеугрожающих состояний.

• Нарушение функции печени (т. е. повышение АСТ, АЛТ или ЩФ более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы, или повышение общего билирубина в 2 раза относительно верхней границы нормы, или развитие желтухи).

• Клинически регистрируемые нарушения функции почек.

• Возникновение сопутствующих соматических заболеваний/симптомов или обострение хронических заболеваний, не связанных с приемом препаратов (по усмотрению врача).

• Иные причины, препятствующие, по мнению врача-исследователя, продолжению участия пациента в исследовании.

Критерии оценки эффективности:

Первичная конечная точка:

• Доля пациентов с положительной динамикой результатов компьютерной томографии органов грудной полости (уменьшение объема и/или площади поражения легочной ткани и/или количества очагов поражения) в группах сравнения.

Вторичные конечные точки:

• Динамика индекса P/F на 1–7-е сутки в группах сравнения.

• Доля пациентов (%) с улучшением клинической картины по шкалам APACHE II, SOFA и NEWS на 5–7-е сутки в группах сравнения.

• Доля пациентов (%), которым потребовалась неинвазивная вентиляция (НИВЛ) в группах сравнения.

• Доля пациентов (%), которым потребовалась ИВЛ в группах сравнения.

• Доля пациентов (%), которым потребовалась вазопрессорная/инотропная поддержка (ВИП).

• 28-дневная летальность в группах сравнения.

**Статистическая обработка данных.** Показатели, описываемые количественными переменными (сравнение между группами и динамика внутри групп), анализировали с использованием статистических программ AtteStat, STATISTICA, XLSTAT методами непараметрической статистики (*U*-критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона для связанных выборок, непараметрический дисперсионный анализ Фридмана, критерий Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Фримана–Холтона) Уровень значимости для двусторонних тестов принимали как  $\alpha=0,05$ . Для доказательства превосходящей эффективности вида лечения рассчитывали 95% двусторонние доверительные интервалы различий.

Ввиду особенностей исследования, «ослепление» выполняли только на этапе анализа врачом лучевым диагнозом изображений, полученных в результате КТ.

## Результаты

По демографическим и антропометрическим характеристикам сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 1).

По большинству показателей, характеризующих клиническую картину заболевания на начало лечения, сравниваемые группы также были сопоставимы (табл. 2), за исключением

**Таблица 1. Демографические и антропометрические данные пациентов, коморбидный фон.**

| Характеристики                  | Вид статистического показателя | Значения характеристик в группах |                             | <i>p</i>           |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|
|                                 |                                | основная ( <i>n</i> =15)         | контрольная ( <i>n</i> =20) |                    |
| Пол:                            |                                |                                  |                             |                    |
| Мужской                         | <i>n</i> (%)                   | 6 (40%)                          | 13 (65%)                    | 0,142 <sup>#</sup> |
| Женский                         | <i>n</i> (%)                   | 9 (60%)                          | 7 (35%)                     |                    |
| Возраст, полных лет             | Median [IQR]                   | 70 [65; 74]                      | 68,5 [61; 74]               | 0,442*             |
|                                 | min–max                        | 60–86                            | 50–84                       |                    |
| Масса, кг                       | Median [IQR]                   | 82 [78; 98]                      | 85 [72; 93]                 | 0,640*             |
|                                 | min–max                        | 50–138                           | 50–108                      |                    |
| Рост, см                        | Median [IQR]                   | 165 [164; 173]                   | 166 [166; 175]              | 0,471*             |
|                                 | min–max                        | 155–181                          | 155–187                     |                    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | Median [IQR]                   | 31,6 [26; 35]                    | 28,7 [26; 31]               | 0,309*             |
|                                 | min–max                        | 20,8–48,9                        | 19,5–45                     |                    |
| <b>Коморбидный фон</b>          |                                |                                  |                             |                    |
| Сахарный диабет, %              | 5 (33,3%)                      | 4 (20%)                          | 0,174 $\chi^2$              |                    |
| Гипертоническая болезнь, ХСН    | 7 (46,6 %)                     | 10 (50%)                         | 0,241 $\chi^2$              |                    |
| Бронхиальная астма, ХОБЛ        | 3 (20%)                        | 5 (25%)                          | 0,221 $\chi^2$              |                    |
| Заболевания мочеполовой системы | 1 (6,6%)                       | 2 (10%)                          | 0,116 $\chi^2$              |                    |
| Психические заболевания         | 0 (0%)                         | 1 (5%)                           | 0,165 $\chi^2$              |                    |

**Примечание.** Для табл. 1–4: Median — медиана; IQR — межквартильный интервал (первый квартиль — третий квартиль); min–max — размах; *p* — значение согласно: \* — критерию Хи-квадрат Пирсона; <sup>#</sup> — критерию Манна–Уитни.



Таблица 2. Сравнение групп по клиническим аспектам основного заболевания.

| Клинический аспект  | Статистический показатель | Группы                           |                                  | p                   |
|---|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
|   |                           | основная (n=15)                  | контрольная (n=20)               |                     |
| <b>Результаты инструментальных методов обследования</b>     |                           |                                  |                                  |                     |
| Степень повреждения легочной ткани:                         |                           |                                  |                                  |                     |
| КТ 1  | n (%)                     | 0 (0%)                           | 1 (5%)                           | 0,545 <sup>#</sup>  |
| КТ 2  |                           | 2 (13%)                          | 4 (20%)                          |                     |
| КТ 3  |                           | 7 (47%)                          | 11 (55%)                         |                     |
| КТ 4  |                           | 6 (40%)                          | 4 (20%)                          |                     |
| % повреждения легких по данным КТ                           | Median [IQR]<br>min-max   | 62,5% [55%; 78,1%]<br>27,5–85,0% | 54,4% [45%; 67,8%]<br>10,0–80,0% | 0,048*              |
| SpO <sub>2</sub> , %  | Median [IQR]<br>min-max   | 88,0% [85%; 91%]<br>76–94%       | 86,5% [83%; 87%]<br>60–92%       | 0,192*              |
| Индекс оксигенации (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )    | Median [IQR]<br>min-max   | 196,0 [177; 237]<br>150–262      | 194,5 [166,25; 227]<br>105–290   | 0,828*              |
| ЧДД (в мин)   | Median [IQR]<br>min-max   | 24 [22,5; 24]<br>21–26           | 23 [21; 24]<br>18–29             | 0,400*              |
| <b>Клиническая оценка тяжести состояния согласно шкалам</b> |                           |                                  |                                  |                     |
| Шкала ВОЗ:  |                           |                                  |                                  |                     |
| 4 балла   | n (%)                     | 0 (0%)                           | 3 (15%)                          |                     |
| 5 баллов  |                           | 15 (100%)                        | 17 (85%)                         | 0,244 <sup>**</sup> |
| APACHE II (баллы)   | Median [IQR]<br>min-max   | 15 [13; 19]<br>9–20              | 16 [15; 24]<br>3–38              | 0,133*              |
| SOFA (баллы)  | Median [IQR]<br>min-max   | 4 [3; 4,5]<br>2–7                | 6 [4; 6]<br>2–10                 | 0,066*              |
| NEWS (баллы)  | Median [IQR]<br>min-max   | 6 [4,75; 7]<br>2–9               | 7 [5; 8,25]<br>3–14              | 0,351*              |
| <b>Коморбидный фон</b>                                      |                           |                                  |                                  |                     |
| Ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м <sup>2</sup> ):                     |                           |                                  |                                  |                     |
| есть  | n (%)                     | 5 (33%)                          | 2 (10%)                          | 0,088 <sup>#</sup>  |
| нет   |                           | 10 (67%)                         | 18 (90%)                         |                     |
| Возраст ≥ 60 лет  |                           |                                  |                                  |                     |
| есть  | n (%)                     | 15 (100%)                        | 16 (80%)                         | 0,119 <sup>**</sup> |
| нет   |                           | 0 (0%)                           | 4 (20%)                          |                     |

**Примечание.** Для таблиц 2–7: p — значение согласно: \*\* — точному критерию Фишера; # — критерию Фримана–Холтона; # — критерию Хи-квадрат Пирсона; \* — U-критерию Манна–Уитни.

Таблица 3. Сравнение исследуемых показателей на 5–9-й день от начала лечения.

| Показатели   | Значения показателей в группах |                              | Разница между группами, % [95% ДИ] | p                   |
|--|--------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------|
|  | основная (n=15)                | контрольная (n=20)           |                                    |                     |
| Повреждение ткани легких, %, Median [IQR], min-max               | 0 [-8;0] -28,8; +6,3           | +10,0 [+2; +20] -35,0; +37,5 | -15,0 [-27,5; -7,5]                | 0,001*              |
| Доля пациентов с положительной динамикой КТ, % [95% ДИ]          | 46,7 [24,8; 69,9]              | 15,0 [5,2; 36,0]             | +31,7 [+1,3; +56,9]                | 0,040 <sup>#</sup>  |
| Степень тяжести повреждения тканей и структур легких, % [95% ДИ] | 20,0 [7,0; 45,2]               | 5,0 [0,9; 23,6]              | +15,0 [-7,7; 40,5]                 | 0,292 <sup>**</sup> |

доли повреждения тканей и структур легких, которая в основной группе была выше, чем в контрольной (различия статистически значимы при  $p=0,048$  согласно U-критерию Манна–Уитни).

На 5–9-й день лечения изменение объема повреждения ткани легких по данным КТ в основной группе в среднем составило  $M=+5,8\%$  ( $SD=11,1\%$ ), в контрольной —  $+10,1\%$  (16,9%), т. е. было в 1,7 раза меньше. Медианное значение этого показателя в основной группе не изменилось, а в контрольной — увеличилось на 10%. Верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) медианы различий между группами составила  $-7,5\%$ , что характеризовало положительное влияние далагина (табл. 3).

Считали, что положительная динамика имела место, если по данным КТ на 5–9-й день доля повреждения ткани легких сократилась.

Среди пациентов основной группы положительную динамику КТ наблюдали в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе, нижняя граница 95% ДИ разницы долей в группах составила  $+1,3\%$  (табл. 3).

При сравнении динамики степени тяжести повреждения тканей и структур легких (КТ-1, КТ-2, КТ-3, КТ-4), статистически значимых различий между группами не выявили при  $p=0,292$  согласно точному критерию Фишера (табл. 3).

В обеих группах наблюдали выраженную динамику индекса P/F (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) — его значительный регресс на вторые сутки и постепенный рост в последующие дни (рис.). Значимость динамики в обеих группах подтвердили согласно дисперсионному анализу Фридмана при  $p=0,001$  в основной группе и при  $p=0,013$  — в контрольной.

В период с первого по 4-й день лечения различий значений индекса оксигенации между группами не отметили, но уже с 5-го дня лечения нижняя граница 95% ДИ медианы различия была в основной группе значимо выше, чем в контрольной (табл. 4). На 7-й день лечения среднее значение индекса P/F составило в основной группе  $M=211,9$  ( $SD=80,5$ ), в контрольной — 147,2 (54,9), т. е. было в 1,4 раза выше.

По показателям доли пациентов с улучшением клинической картины на 3-й и на 7-й день лечения, оцениваемой как по шкале APACHE II, так и по шкалам SOFA и NEWS, основная и контрольная группа статистически значимо не различались при  $p>0,05$  (табл. 5).

По потребности в ИВЛ основная и контрольная группы были сопоставимы (статистически значимо не различались при  $p>0,05$ , табл. 6).

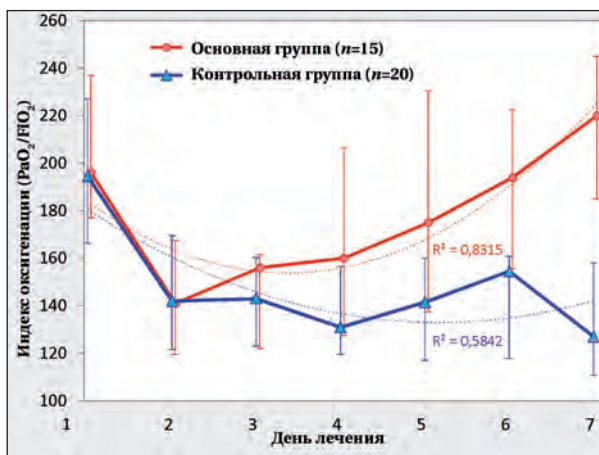


Рис. Динамика индекса P/F (медиана ± квантили, R<sup>2</sup> — коэффициент детерминации).

Таблица 4. Изменение индекса P/F (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) по дням лечения.

| Дни лечения    | Индекс P/F в группах, Median [IQR], min-max |                          | Разница между группами, % [95% ДИ] | p <sup>*1</sup> |
|----------------|---|--------------------------|------------------------------------|-----------------|
|                | основная (n=15)                             | контрольная (n=20)       |                                    |                 |
| 1-й            | 196 [177; 237] 150–262                      | 194,5 [166; 227] 105–290 | +4,5 [-24; +41]                    | 0,828           |
| 2-й            | 141 [120; 168] 108–256                      | 142 [122; 170] 111–277   | -1,5 [-26; +21]                    | 0,920           |
| 3-й            | 156 [122; 162] 92–258                       | 143 [120; 157] 102–240   | +2 [-26; +22]                      | 0,777           |
| 4-й            | 160 [128; 207] 105–330                      | 131 [117; 160] 89–194    | +33 [0; +65]                       | 0,040           |
| 5-й            | 175 [138; 231] 105–323                      | 141,5 [117; 160] 95–213  | +41 [+8; +82]                      | 0,020           |
| 6-й            | 194 [156; 245] 95–310                       | 154,5 [118; 161] 94–190  | +55,5 [+24; +95]                   | 0,004           |
| 7-й            | 220 [185; 245] 150–355                      | 127 [111; 158] 98–320    | +64,5 [+15; +114]                  | 0,014           |
| p <sup>2</sup> | 0,001                                       | 0,013                    |                                    |                 |

Примечание. <sup>1</sup> — межгрупповое сравнение; <sup>2</sup> — p — значение согласно дисперсионному анализу Фридмана (оценка динамики).

Таблица 5. Сравнение доли пациентов с улучшением клинической картины по оценочным шкалам.

| Дни лечения | Шкалы     | Доля пациентов с улучшением клинической картины в группах, % [95% ДИ] |                    | Разница между группами, % [95% ДИ] | p        |
|-------------|-----------|---|--------------------|------------------------------------|----------|
|             |           | основная (n=15)   | контрольная (n=20) |                                    |          |
| 3-й         | APACHE II | 6,7 [1,2; 29,8]   | 10,0 [2,8; 30,1]   | -3,3 [-24,2; +20,9]                | >0,999** |
|             | SOFA      | 20,0 [7,0; 45,2]  | 5,0 [0,9; 23,6]    | +15,0 [-7,7; +40,5]                | 0,292**  |
|             | NEWS      | 26,7 [10,9; 52,0]   | 10,0 [2,8; 30,1]   | +16,7 [-8,9; +43,0]                | 0,195*   |
| 7-й         | APACHE II | 33,3 [15,2; 58,3]   | 10,0 [2,8; 30,1]   | +23,3 [-3,8; +49,3]                | 0,088*   |
|             | SOFA      | 33,3 [15,2; 58,3]   | 15,0 [5,2; 36,0]   | +18,3 [-9,5; +45,1]                | 0,201*   |
|             | NEWS      | 20,0 [7,0; 45,2]  | 5,0 [0,9; 23,6]    | +15,0 [-7,7; +40,5]                | 0,292**  |

Таблица 6. Сравнение доли пациентов, которым потребовалась ИВЛ, НИВЛ, ВИП.

| День лечения | Показатель | Доля пациентов в группах, % [95% ДИ] |                    | Разница долей в группах, % [95% ДИ] | p        |
|--------------|------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|----------|
|              |            | основная (n=15)                      | контрольная (n=20) |                                     |          |
| 2-й          | ИВЛ        | 6,7 [1,2; 29,8]                      | 5,0 [0,9; 23,6]    | +1,7 [-17,7; +25,2]                 | >0,999** |
|              | НИВЛ       | 20,0 [7,0; 45,2]                     | 50,0 [29,9; 70,1]  | -30 [-53,9; +2,2]                   | 0,069*   |
|              | ВИП        | 6,7 [1,2; 29,8]                      | 0,0 [0,0; 16,1]    | +6,7 [-10,4; +29,8]                 | 0,429**  |
| 3-й          | ИВЛ        | 13,3 [3,7; 37,9]                     | 5,0 [0,9; 23,6]    | +8,3 [-12,6; +33,2]                 | 0,565**  |
|              | НИВЛ       | 20,0 [7,0; 45,2]                     | 50,0 [29,9; 70,1]  | -30 [-53,9; +2,2]                   | 0,069*   |
|              | ВИП        | 0,0 [0,0; 20,4]                      | 0,0 [0,0; 16,1]    | 0 [-16,1; +20,4]                    | >0,999** |
| 4-й          | ИВЛ        | —                                    | —                  | —                                   | —        |
|              | НИВЛ       | —                                    | —                  | —                                   | —        |
|              | ВИП        | 0,0 [0,0; 20,4]                      | 0,0 [0,0; 16,1]    | 0 [-16,1; +20,4]                    | >0,999** |
| 5-й          | ИВЛ        | 13,3 [3,7; 37,9]                     | 10,0 [2,8; 30,1]   | +3,3 [-18,9; +28,9]                 | >0,999** |
|              | НИВЛ       | 20,0 [7,0; 45,2]                     | 50,0 [29,9; 70,1]  | -30 [-53,9; +2,2]                   | 0,069*   |
|              | ВИП        | 6,7 [1,2; 29,8]                      | 5,0 [0,9; 23,6]    | +1,7 [-17,7; +25,2]                 | >0,999** |
| 6-й          | ИВЛ        | —                                    | —                  | —                                   | —        |
|              | НИВЛ       | 13,3 [3,7; 37,9]                     | 65,0 [43,3; 81,9]  | -52 [-71,1; -18,9]                  | 0,002*   |
|              | ВИП        | 20,0 [7,0; 45,2]                     | 10,0 [2,8; 30,1]   | +10,0 [-13,9; +36,2]                | 0,403*   |
| 7-й          | ИВЛ        | 0,0 [0,0; 20,4]                      | 30,0 [14,5; 51,9]  | -30 [-51,9; -4,4]                   | 0,060*   |
|              | НИВЛ       | 6,7 [1,2; 29,8]                      | 45,0 [25,8; 65,8]  | -38 [-59,8; -8,3]                   | 0,013*   |
|              | ВИП        | 0,0 [0,0; 20,4]                      | 20,0 [8,1; 41,6]   | -20,0 [-41,6; +3,6]                 | 0,119**  |

Таблица 7. Сравнение 28-дневной летальности.

| Частота летальных исходов в группах, % [95% ДИ] |                    | Разница долей в группах, % [95% ДИ] | p*    |
|---|--------------------|-------------------------------------|-------|
| основная (n=15)                                 | контрольная (n=20) |                                     |       |
| 26,7 [10,9; 52,0]                               | 50,0 [29,9; 70,1]  | -23,3 [-48,9; +8,9]                 | 0,163 |

Таблица 8. Берлинские дефиниции острого респираторного дистресс-синдрома.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Время                           | В течение недели после клинического начала, или возникновение новых респираторных симптомов, или их ухудшение   |
| Рентгенологическая и КТ-картина | Билатеральные инфильтраты — не вызванные выпотом, ателектазами долей или всего легкого, лимфоузлами   |
| Происхождение отека             | Респираторная недостаточность не объясняется полностью сердечной недостаточностью или избытком жидкости; требуется дополнительное исследование (ЭхоКГ) для исключения гидростатического отека, если нет факторов риска ОРДС |
| <b>Нарушения оксигенации</b>    |   |
| Умеренные                       | 200 мм рт. ст. < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 мм рт. ст. с PEEP или CPAP ≥ 5 см вод. ст.  |
| Средней тяжести                 | 100 мм рт. ст. < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 мм рт. ст. с PEEP ≥ 5 см вод. ст.   |
| Тяжелые                         | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 мм рт. ст. с PEEP ≥ 5 см вод. ст.  |

По показателю доли пациентов, которым потребовалась НИВЛ, основная и контрольная группы в период со второго по 5-й день лечения статистически значимо не различались при  $p > 0,05$  (табл. 6). На 6-й и 7-й дни лечения различие между группами стало статистически значимым при  $p < 0,05$ , согласно критерию Хи-квадрат Пирсона. В основной группе на 6–7-й день лечения частота применения НИВЛ была в 4,9–6,7 раз ниже, чем в контрольной.

По показателю доли пациентов, которым потребовалась ВИП основная и контрольная группы статистически значимо не различались при  $p > 0,05$  (табл. 6).

Частота 28-дневной летальности в основной группе была в 1,9 раза ниже, чем в контрольной. Однако значимых статистических различий значений этого показателя между группами, при  $p = 0,163$ , согласно критерию Хи-квадрат Пирсона не выявили (табл. 7). Не исключено, что при большем объеме выборки эффективность далагина была бы продемонстрирована.

### Обсуждение результатов

Эпидемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 обратила внимание врачей и ученых всего мира на проблему стремительно развивающегося повреждения легких, требующую принятия своевременных и патогенетически обоснованных мер. Разработка и внедрение новых принципов лечения невозможна без понимания патогенетических факторов, формирующих такую опасную патологию, как ОРДС, развитие которого и лежит в основе повреждения легочной ткани у данной категории пациентов.

В 1988 г. была предложена и введена в рутинную практику одна из первых классификаций ОРДС, в основе которой лежали клинико-лабораторные данные, позволяющие разделить течение процесса на 4 стадии [14]. Позже, в 2007 г., была предложена новая классификация,

в основу которой легли не только клинико-экспериментальные методы диагностики, но и анализ морфологических проявлений в легочной ткани, а также их корреляция с клинической картиной [15]. Данная классификация была напрямую связана с морфологической классификацией ОРДС, также выделяющей стадии: экссудативную, фибропролиферативную и фиброз легких [16, 17]. На сегодняшний день актуальными считаются Берлинские дефиниции (табл. 8), принятые в 2012 году и применяемые для определения тяжести ОРДС в том числе и при пневмонии, вызванной COVID-19 [18].

Воздействие на ключевые звенья формирования ОРДС послужили обоснованием к разработке и реализации действующих рекомендаций по лечению COVID-19.

Однако, согласно действующим рекомендациям, лечение пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, не включает в себя препараты с пульмопротекторным эффектом [19]. При обзоре препаратов, способных эффективно реализовать данный эффект в рамках комплексного лечения, стоит вспомнить о таких препаратах, как опиаты. Опиаты представляют из себя достаточно обширную группу препаратов, чье действие направлено на цитопротекцию при критических состояниях [20, 21]. Из всего арсенала опиатов, применяемых в клинической практике, стоит выделить далагин, обладающий по-своему уникальным эффектом в виде блокады дельта-опиоидных рецепторов. Именно воздействие на данный тип рецепторов в дальнейшем и было связано с опиоидной органопротекцией [22]. Применение далагина в серии экспериментальных работ отчетливо продемонстрировало его способность к цитопротекции при достаточно широком спектре неблагоприятных воздействий. Кроме того, наличие дельта-опиоидных рецепторов практически во всех органах и тканях способствовало определенной универсальности его эффектов [7, 23, 24].

Полученные ранее экспериментальные данные, реализованные в виде ряда патентов [25, 26], а также обширный клинический опыт применения данного препарата легли в основу проспективного пилотного исследования по оценке его пульмопротекторного потенциала у пациентов с тяжелым вариантом течения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Повреждение аэрогематического барьера является патогенетической основой развития ОРДС, а таргетное воздействие даларгина на ключевые звенья данного процесса позволило снизить выраженность повреждения легочной ткани.

Наиболее значимо применение даларгина повлияло на уменьшение площади повреждения легочной ткани, что, вероятно, и обусловило положительную клиническую динамику. Повышение индекса оксигенации к 4–7 суткам от начала введения даларгина дает основание считать, что накопление данных позволит уточнить сроки и схему применения препарата. Кроме того, уменьшение под влиянием даларгина частоты и сроков применения НИВЛ позволяет предположить его наибольшую эффективность у пациентов с условно пограничной тяжестью течения ОРДС.

#### Литература

- Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu Y, Wu W, Qin X, Guo Y, Zhang P. Cytokine storm: the primary determinant for the pathophysiological evolution of COVID-19 deterioration. *Front Immunol.* 2021; 12: 589095. DOI: 10.3389/fimmu.2021.589095 PMID: 33995341.
- Osuchowski M.F, Winkler M.S, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, Monneret G, Venet F, Bauer M, Brunkhorst F.M, Weis S, Garcia-Salido A, Cox M, Cavaillon J-M, Uhle F, Weigand M.A, Flohé S.B, Wiersinga W.J, Almansa R, de la Fuente R.A, Martin-Loeches I, Meisel C, Spinetti T, Schefold J.C, Cilloniz C, Torres A, Giamarellos-Bourboulis e.J, Ferrer R, Girardis M, Cossarizza A, Netea M.G, van der Poll T, Bermejo-Martin J.F, Rubio I. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (6): 622-642. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21)00218-6. PMID: 33965003.
- Шлозников Б.М., Лихванцев В.В., Кузнецов А.Ю., Перетрухин А.И., Тверской А.Л., Мачулин А. В., Гринько А.Н. Даларгин — основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения: новый метод анестезии. *Анестезиология и реаниматология.* 1989. 4; 21–25. PMID: 2817493. [Shloznikov B.M., Likhvantsev V.V., Kuznetsov A.Yu., Peretrukhin A.I., Tverskoi A.L., Machulin A.V., Grin'ko A.N. Dalargin — a basic means of intraoperative protection of a patient during correction of an atrial septal defect under conditions of artificial circulation: a new method of anesthesia. *Anesthesiol Reanimatol. / Anesthesiologiya i reanimatologiya.* 1989; 4: 21–25. (in Russ.). PMID: 2817493].
- Лихванцев В. В., Смирнова В. И., Кузнецов А. Ю., Перетрухин А.И., Какурин Ф.Ф., Гринько А.Н. Сравнительные аспекты применения Даларгина в комплексе анестезиологической защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Анестезиология и реаниматология* 1992; 4: 23–28. PMID: 8239021. [Likhvantsev V.V., Smirnova V.I., Kuznetsov A.Yu., Peretrukhin A.I., Kakurin F.F., Grin'ko A.N. Comparative aspects of the use of dalargin in comprehensive anesthesiologic protection during the surgical correction of congenital heart defects. *Anesthesiol Reanimatol / Anesthesiologiya i reanimatologiya.* 1993; 4: 23–28. (in Russ.) PMID: 8239021].
- Оноприев В.И., Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994–1998 гг. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. *Вестник интенсивной терапии.* 1999; 5 (6): 36–40. [Onopriev V.I., Zabolotskikh I.B., Malyshev Yu.P. Dynamics of complications in the early postoperative period in gastroenterological patients in 1994–1998. The role

of anesthesia optimization. *Ann Crit Care / Vestnik intensivnoy terapii im AI Saltanova.* 1999; 5 (6): 36–40]. (In Russ.).

Положительную динамику КТ в группе пациентов, получавших даларгин (основная группа), наблюдали в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,040$ ).

В группе пациентов, получавших даларгин, в сравнении с контрольной группой, начиная с 5-го дня лечения, были значимо лучшие показатели индекса P/F, что свидетельствует об улучшении оксигенирующей функции легких.

В основной группе НИВЛ применяли в 4,9 раз реже на 6-й день лечения ( $p=0,020$ ) и в 6,7 раз реже на 7-й день лечения ( $p=0,013$ ), чем в контрольной.

Результаты пилотного исследования показали перспективность применения даларгина у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом средней и тяжелой степени на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. Это, как представляется, позволяет инициировать III фазу клинического испытания даларгина по новым показаниям. Можно надеяться, что добавление к принятому на сегодняшний день лечению даларгина поможет существенно улучшить прогноз заболевания у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым вариантом течения COVID-19.

- Golda A, Kosikowska-Adamus P, Babyak O, Lech M, Wysocka M, Lesner A, Potempa J, Koziel J. Conjugate of enkephalin and temporin peptides as a novel therapeutic agent for sepsis. *Bioconjug Chem.* 2018; 29 (12): 4127–4139. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00763. PMID: 30525485.
- Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Улиткина О.Н., Луговой А.В., Приходько А.С., Рыжков А.Ю., Зиновкин Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции in vitro. *Общая реаниматология.* 2018; 14 (2): 60–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68. [Grebenshchikov O.A., Ovezov A.M., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Ulitkina O.N., Lugovoy A.V., Prikhodko A.S., Ryzhkov A.Yu., Zinovkin R.A. Synthetic analogue of leu-enkephalin prevents endothelial dysfunction in vitro. *General reanimatologiya / Obshchaya reanimatologiya.* 2018; 14 (2): 60–68. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68].
- Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А., Скрипкин Ю.В., Яворовский А.Г., Лихванцев В.В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (3): 228–235. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026. [Grebenshchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A., Skripkin Yu.V., Yavorovsky A.G., Likhvantsev V.V. Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Almanac of Clinical Medicine / Almanakh klinicheskoy meditsiny.* 2019; 47 (3): 228–235. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026].
- Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина.* 2020; 16 (4): 44–51. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Khvostov D.V. Prophylactic and therapeutic administration of leutragin increases the survival rate of animals in a model of fatal acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed. / Biomeditsina.* 2020; 16 (4): 44–51. (In Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51].
- Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Агелдинов Р.А., Зотова Л.В., Колоскова Е.М., Слободенюк В.В., Сворцова В.И. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом. *Биомедицина.* 2020; 16 (4):



- 34–43. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43. [Karkishchenko V.N., Pomytkin I.A., Petrova N.V., Nesterov M.S., Ageldinov R.A., Zotova L.V., Koloskova E.M., Slobodenyuk V.V., Skvortsova V.I. Leutragin inhibits expression of cytokines, including Interleukin-6, in a «cytokine storm» model in C57BL/6Y mice with induced acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed./ Biomeditsina*. 2020; 16 (4): 34–43. (In Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43.]
11. Monnig A.A., Prittie J.E. A review of stress-related mucosal disease. *J Vet Emerg Crit Care* (San Antonio). 2011; 21 (5): 484–95. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00680.x. PMID: 22316196.
  12. Ray A., Gulati K., Henke P. Stress gastric ulcers and cytoprotective strategies: perspectives and trends. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (25): 2982–2990. DOI: 10.2174/1381612826666200521143203. PMID: 32436823.
  13. Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N. Physiological and pharmacological effects of glucocorticoids on the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (25): 2962–2970. DOI: 10.2174/1381612826666200521142746. PMID: 32436822.
  14. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Из-во «Медицина»; 1988; 288. [Ryabov G. A. Hypoxia of critical states. M.: «Medicine»; 1988; 288].
  15. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (6): 7–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9. [Moroz V.V., Golubev A.M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2007; 3 (6): 7–9. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9.]
  16. Martin G.S., Bernard G.R. *International Sepsis Forum*. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med*. 2001; 27 Suppl 1: S63–79. DOI: 10.1007/pl00003798. PMID: 11307371.
  17. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13. DOI.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13. [Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology/ Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 13. (In Russ.). DOI.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13.]
  18. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
  19. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf). [Temporary guidance note. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infections (COVID-19). Version 15 (02/22/2022). [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf)]
  20. Arrigo-Reina R., Ferri S. Evidence of an involvement of the opioid peptidergic system in the reaction to stressful conditions. *Eur J Pharmacol*. 1980; 64 (1): 85–8. DOI: 10.1016/0014-2999(80)90372-6. PMID: 7449818.
  21. Kuncicki M., Plazak W., Roleder T., Biernat J., Oleksy T., Podolec P., Golba K.S. 'Opioidergic postconditioning' of heart muscle during ischemia/reperfusion injury. *Cardiol J*. 2017; 24 (4): 419–426. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0090. PMID: 27734456.
  22. Bell S.P., Sack M.N., Patel A., Opie L.H., Yellon D.M. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (7): 2296–2302. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)01011-1. PMID: 11127476.
  23. Plotnikov E.Y., Grebenchikov O.A., Babenko V.A., Pevzner I.B., Zorova L.D., Likhvantsev V.V., Zorov D.B. Nephroprotective effect of GSK-3 $\beta$  inhibition by lithium ions and  $\delta$ -opioid receptor agonist dalargin on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett*. 2013; 220 (3): 303–308. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.04.023. PMID: 23651617.
  24. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов — ингибиторов гликогенсинтетазы-киназы — 3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 37. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37. [Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V. The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs — direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibitors: experimental study. *General Reanimatology/ Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (6): 37. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.]
  25. Каркищенко В. Н., Скворцова В. И., Помыткин И.А., Самойлов А.С., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д. Патент № 2737799 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/72, А61К 38/08, А61Р 11/00. Ингалиционный гексапептид для лечения респираторных заболеваний, связанных с интерлейкином-6: № 2020124422: заявл. 23.07.2020; опубл. 03.12.2020; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИЦБМТ ФМБА России). — EDN DCZYLF. [Karkishchenko V.N., Skvortsova V.I., Pomytkin I.A., Samoilov A.S., Astrelina T.A., Udalov Yu.D. Patent No. 2737799 C1 Russian Federation, IPC A61K 9/72, A61K 38/08, A61P 11/00. Inhaled hexapeptide for the treatment of respiratory diseases associated with interleukin-6: No. 2020124422: application 23.07.2020; publ. 03.12.2020; applicant Federal State Budgetary Institution of Science «Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency» (FSBI SCBT FMBA of Russia). — EDN DCZYLF (in Russ.).]
  26. Виноградов В. А., Скворцова В. И., Каркищенко В. Н., Помыткин И.А., Самойлов А.С., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д. Патент № 2728821 С1 Российская Федерация, МПК А61К 38/08, А61Р 11/00. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома Даларгином и легочным сурфактантом: № 2020115728: заявл. 13.05.2020; опубл. 31.07.2020; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИЦБМТ ФМБА России). — EDN KBSGQR. [Vinogradov V.A., Skvortsova V.I., Karkishchenko V.N., Pomytkin I.A., Samoilov A.S., Astrelina T.A., Udalov Yu.D. Patent No. 2728821 C1 Russian Federation, IPC A61K 38/08, A61P 11/00. Method of treatment acute respiratory distress syndrome by dalargin and pulmonary surfactant: No. 2020115728: application 13.05.2020; publ. 31.07.2020; applicant Federal State Budgetary Institution of Science «Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency» (FSBI SCBT FMBA of Russia). — EDN KBSGQR. (in Russ.).]

Поступила 25.05.2022