

Адьювантная органопротекция лей-энкефалином при тяжелой внебольничной пневмонии и ОРДС: барьер-стабилизирующие стратегии

И. Р. Шовгенов¹, А. А. Малышев², М. В. Габитов¹, О. А. Гребенчиков¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

РЕЗЮМЕ

Масштаб проблемы. Тяжелая внебольничная пневмония остается одной из ведущих причин госпитализации в отделения интенсивной терапии и летальности. У части пациентов течение осложняется сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом; при этом неблагоприятные исходы нередко определяются не только эрадикацией возбудителя и параметрами респираторной поддержки, но и системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повреждением альвеолярно-капиллярного барьера с повышением сосудистой проницаемости.

Цель. Систематизировать данные о барьер-стабилизирующих стратегиях адьювантной органопротекции при тяжелой внебольничной пневмонии и ВП-ассоциированном ОРДС, а также критически оценить место синтетических аналогов лей-энкефалина (даларгина) в структуре таких вмешательств.

Материалы и методы. Проведен нарративный обзор литературы с систематизированным поиском в базах PubMed/MEDLINE, CochraneLibrary, eLIBRARY.ru, GoogleScholar за 2020–2026 гг. Использовались ключевые слова, отражающие клинический контекст (тяжелая ВП, ОРДС), патогенетические мишени (эндотелиальная дисфункция, гликокаликс, сосудистая проницаемость) и фармакологическое вмешательство (даларгин, аналоги лей-энкефалина). Отбирались клинические рекомендации, РКИ, наблюдательные исследования и обзоры, содержащие данные о барьерном повреждении и адьювантных стратегиях. Проведен качественный тематический синтез. Формальный мета-анализ не выполнялся ввиду гетерогенности данных.

Результаты. Наиболее определенное место среди адьювантов имеют системные глюкокортикоиды, однако эффект зависит от фенотипа, тяжести и выбора конечных точек. Для большинства нестероидных иммуномодуляторов и вмешательств, влияющих на коагуляцию и микроциркуляцию, характерны нейтральные результаты в смешанных популяциях или сигналы преимущественно по вторичным показателям без устойчивого эффекта по «жестким» исходам. Даларгин рассматривается как кандидат барьер-ориентированной органопротекции на основании экспериментальных данных и ограниченных клинических сигналов, требующих подтверждения в профильных инфекционных фенотипах.

Заключение. Барьер-стабилизация представляет перспективную нишу адьювантной терапии при тяжелой внебольничной пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внебольничная пневмония; острый респираторный дистресс-синдром; эндотелиальная дисфункция;

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

Adjuvant organoprotection in severe community-acquired pneumonia and ards: barrier-stabilizing strategies

I. R. Shovgenov¹, A. A. Malyshev², M. V. Gabitov¹, O. A. Grebenchikov¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

² S. P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center (Botkin hospital), Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Severe community-acquired pneumonia remains one of the leading causes of intensive care unit admission and mortality. In a subset of patients, the course is complicated by sepsis and acute respiratory distress syndrome (ARDS). In such cases, adverse outcomes are often determined not only by pathogen eradication and parameters of respiratory support, but also by systemic inflammation, endothelial dysfunction, and injury to the alveolar–capillary barrier with increased vascular permeability.

Objective. To systematize evidence on barrier-stabilizing strategies of adjuvant organoprotective therapy in severe community-acquired pneumonia and pneumonia-associated ARDS, and to critically appraise the potential role of synthetic Leu-enkephalin analogues (dalargin) within this set of interventions.

Materials and methods. A narrative literature review was conducted with a systematized search of the PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, eLIBRARY.ru, and Google Scholar databases covering the period from 2020 to 2026. Search terms reflected the clinical context (severe community-acquired pneumonia, acute respiratory distress syndrome), key pathogenetic targets (endothelial dysfunction, glycoalkal degradation, increased vascular permeability), and pharmacological interventions (dalargin, leucine-enkephalin analogues). Clinical guidelines, randomized controlled trials, observational studies, and review articles reporting data on barrier injury and adjuvant therapeutic strategies were considered eligible. A qualitative thematic synthesis was performed. A formal meta-analysis was not undertaken due to substantial heterogeneity of the available data.

Results. Systemic glucocorticoids occupy the most clearly defined place among adjuvant therapies; however, their effects depend on phenotype, disease severity, and the choice of endpoints. For most non-steroidal immunomodulators and interventions targeting coagulation and microcirculation, evidence is characterized by neutral results in mixed populations or signals largely confined to secondary outcomes, without a consistent effect on “hard” clinical endpoints. Dalargin is considered a candidate for barrier-oriented organoprotection based on experimental data and limited clinical signals that require confirmation in well-defined infectious phenotypes.

Conclusion. Barrier stabilization represents a promising niche for adjuvant therapy in severe community-acquired pneumonia and ARDS.

KEYWORDS: community-acquired pneumonia; acute respiratory distress syndrome; endothelial dysfunction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. No funding was received.

Введение

Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых остается частой причиной госпитализации в ОРИТ и летальности; тяжесть определяется не только этиологией и адекватностью антибактериальной терапии, но и выраженностью системного воспаления и эндотелиальной дисфункции с прогрессированием дыхательной недостаточности и полиорганной дисфункции [1]. ОРДС в этом контексте рассматривается как синдром диффузного повреждения альвеоларно-капиллярного барьера с повышением сосудистой проницаемости и тяжелой гипоксемией, требующий комплексного ведения помимо респираторной поддержки [2].

Ограничение исключительно этиотропного подхода связано с тем, что декомпенсация при тяжелой ВП/ОРДС поддерживается каскадом эпителиально-эндотелиального барьерного повреждения (в т.ч. деградацией гликокаликса), ростом проницаемости и формированием некардиогенного отека, что усугубляет В/П-нарушения и органную дисфункцию. Это сближает тяжелую ВП/ОРДС с концепцией сепсиса, где исход определяется не только контролем инфекции, но и своевременной патогенетической интенсивной терапией, направленной на гемодинамику и перфузию [3]. В рамках «адыювантной органопротекции» обсуждаются барьер-ориентированные стратегии (респираторные, инфузионно-гемодинамические и фармакологические), включая эндотелиальный гликокаликс как потенциальную мишень [4].

Клинически применимые барьер-стабилизирующие подходы остаются разнородными и контекст-зависимыми; для ряда фармакологических вмешательств доказательная база ограничена отдельными популяциями, включая вирус-ассоциированный ОРДС. В российской практике интерес представляют синтетические аналоги опиоидных пептидов (даларгин) как потенциальные орган- и эндотелиопротективные агенты, однако их место при тяжелой ВП и ВП-ассоциированном ОРДС требует систематизации и критической оценки [5, 6].

Цель обзора – систематизировать данные о барьер-стабилизирующих стратегиях адыювантной органопротекции при тяжелой ВП и ВП-ассоциированном ОРДС и оценить место даларгина в структуре таких вмешательств.

Материалы и методы

Нарративный обзор с систематизированным поиском (PubMed/MEDLINE, CochraneLibrary, eLIBRARY.ru, GoogleScholar; 2020–2026; RU/EN). Включали

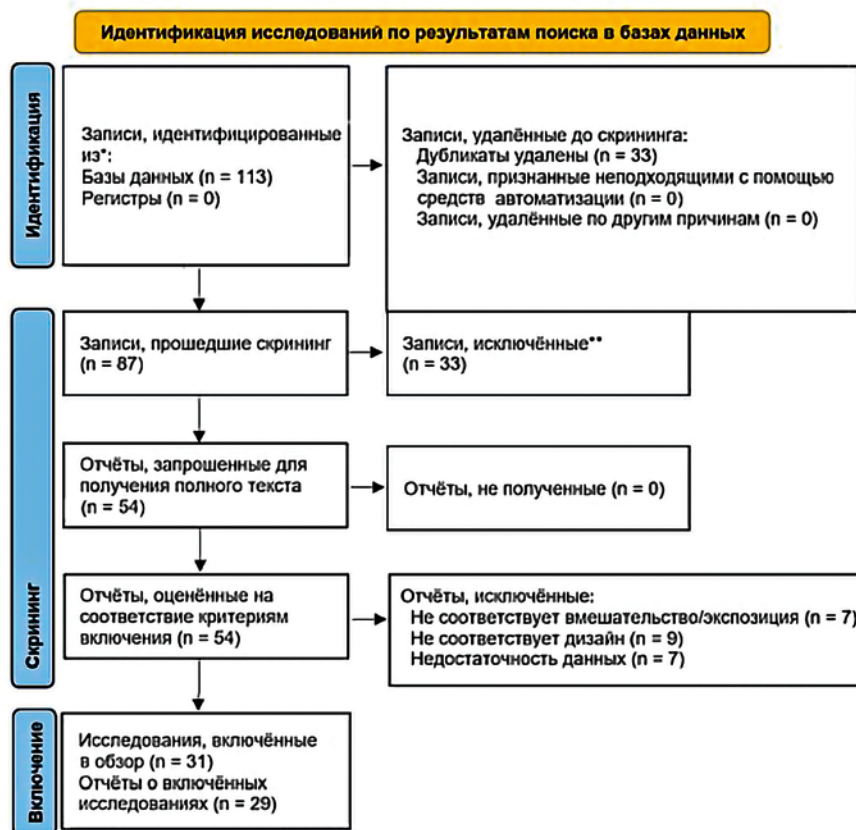


Рисунок 1. диаграмма отбора источников PRISMA 2020

Примечание. * – на этапе скрининга по названию/аннотации (n=87) исключали нерелевантные публикации и работы с неподходящей популяцией, вмешательством или исходами; ** – при оценке полных текстов (n=54) исключено: несоответствие вмешательства/экспозиции цели обзора (n=7), неподходящий дизайн (без клинического дизайна, контрольной группы или проспективности) (n=9), недостаточность данных для анализа (n=7).

полнотекстовые публикации у взрослых по тяжелой ВП/ВП-ассоциированному ОРДС и/или инфекционно-ассоциированной органной дисфункции с данными о барьерном повреждении и/или барьер-ориентированных вмешательствах; выполнен качественный тематический синтез без мета-анализа из-за гетерогенности.

Ограничения методологии

Формальная оценка риска систематической ошибки включенных исследований (с использованием инструментов вроде CochraneRoB2 или AMSTAR 2) не проводилась, что является ограничением данного нарративного обзора.

Результаты

Отбор выполняли по PRISMA 2020 с применением заранее заданных критериев включения/исключения.

Характеристика включенных источников

В обзор вошли клинические рекомендации (2020–2025) по тяжелой ВП, ОРДС и сепсису, а также исследования барьерной/эндотелиальной дисфункции (в т.ч. гликокаликс), противовоспалительной терапии (включая системные ГКС) и даларгина при критических состояниях (COVID-ОРДС, тяжелая травма) с оценкой клинических и суррогатных исходов.

Таблица 1

Барьер-стабилизирующие стратегии при тяжелой ВП и ОРДС: доказательная база

Вмешательство	Доказательность / статус	Роль в «барьер-стабилизации»
Протективная ИВЛ	Высокая (1A), стандарт [2,10]	База: профилактика VILI
Прон-позиция (умеренно-тяжелый/тяжелый ОРДС)	Высокая (1A), стандарт [2,10]	База: улучшение В/П и снижение вторичного VILI
Консервативная инфузионная стратегия (после стабилизации)	Умеренная (2B), рекомендована у стабильных [2,10,13]	Поддержка: снижение «движущей силы» отека
Системные ГКС (тяжелая ВП)	Умеренная (2A), при отборе пациентов [11,12,16]	Адьювант: противовоспалительный компонент
Антикоагулянты/антитромботические (эскалация сверх профилактики)	Низкая, не рекомендовано рутинно [2]	Не как барьер-стратегия (только стандартная профилактика ВТЭО)
Статины	Низкая/нейтральная, не рекомендованы [26,27]	Теоретически, клинически не подтверждено
Даларгин (аналоги лей-энкефалина)	Низкая, исследуемый подход [5,6,14,15]	Экспериментальный адьювант (сигналы по суррогатам, без влияния на летальность)

Примечание. Уровень доказательности и роль в терапии приведены в контексте адьювантной барьер-стабилизации, а не всего спектра интенсивной терапии. Данные по даларгину включены для целостного представления спектра обсуждаемых стратегий в рамках данного обзора, с акцентом на его экспериментальный статус.

Тематические блоки

1. Барьерная дисфункция при тяжелой внебольничной пневмонии и ОРДС

При ТВП декомпенсация во многом связана с воспалительным повреждением альвеоло-капиллярного барьера (эпителий/эндотелий), утратой проницаемостной селективности и формированием некардиогенного отека как основы гипоксемии при ОРДС. Рекомендации подчеркивают неоднородность ОРДС: при прямых триггерах доминирует эпителиальное повреждение, при непрямах (сепсис/шок) – эндотелиально-микроциркуляторный компонент; при сопоставимой клинической тяжести это соответствует различным траекториям и влияет на выбор конечных точек и кандидатов для барьер-ориентированных вмешательств [1, 2, 4]. Сепсис остается частой причиной ОРДС (~40%); деградация эндотелиального гликокаликса (в т.ч. syndecan-1) рассматривается как механизм утраты сосудистого барьера и сопряжена с воспалительно-коагуляционными нарушениями; связь гемостазиологических маркеров с тяжестью ОРДС при COVID-19 подтверждает сопряженность эндотелиопатии и коагулопатии [2, 7]. Интерпретацию барьерной модели ограничивают фенотипическая гетерогенность,

влияние VILI/инфузионной нагрузки/шока и преимущественно прогностический (а не предиктивный) характер биомаркеров; экстраполяция данных сепсиса и COVID-ОРДС на бактериальную ТВП требует осторожности [2, 4, 8].

2. Барьер-стабилизирующие стратегии: классы подходов и доказательная база

Респираторные стратегии остаются наиболее доказательным «барьер-сберегающим» вмешательством: протективная вентиляция (низкий дыхательный объем, ограничение давления/drive pressure, рациональный РЕЕР, профилактика циклического спадения альвеол) и прон-позиция при умеренно-тяжелом/тяжелом ОРДС; при рефрактерной гипоксемии применяются «спасательные» подходы и ЭКМО для обеспечения ультра-протективной вентиляции [2, 10]. При тяжелой ВП важны своевременная эскалация респираторной поддержки (HFNO/НИВЛ/ИВЛ) и ранняя интубация при неэффективности неинвазивных методов для снижения риска P-SILI и перехода к контролируемой протективной вентиляции [2, 11].

Инфузионно-гемодинамическая тактика после первичной стабилизации должна избегать перегрузки жидкостью и под-

держивать адекватную перфузию без избыточного повышения гидростатического давления в легочной микроциркуляции, что уменьшает вклад в отек при повышенной проницаемости; рекомендации по ОРДС поддерживают консервативный подход на этапе поддержания с индивидуализацией целей у пациентов с сепсисом/ПОД [2, 10, 13].

Среди фармакологических адьювантов наиболее близкую патогенетическую логику имеют системные глюкокортикостероиды, способные снижать интенсивность воспаления и вторичную проницаемость; клиническая применимость определяется фенотипом и балансом пользы/риска, что требует отбора пациентов и мониторинга безопасности [11, 12].

Механизм действия даларгина

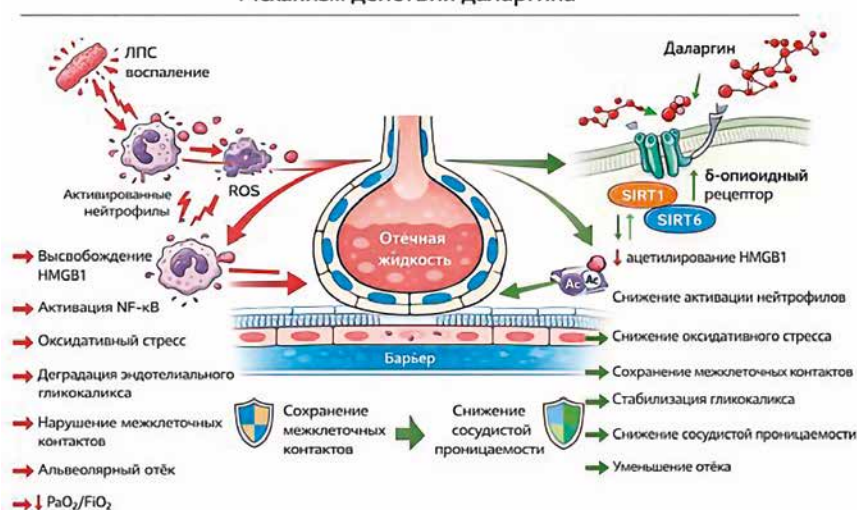


Рисунок 2. Предполагаемые механизмы действия даларгина при ОРДС: модуляция нейтрофильного воспаления, влияние на ось SIRT1/HMGB1 и стабилизация эндотелиального барьера

Эндотелиально-/гликокаликс-ориентированные и антитромботические подходы остаются менее определенными: эскалация антикоагуляции сверх стандартной профилактики ВТЭ без иных показаний не имеет устойчивой доказательной базы, а статины в крупных РКИ при ОРДС/сепсис-ОРДС не улучшали клинические исходы; опыт дротрекогина альфа подчеркивает риск переоценки патогенетически правдоподобных вмешательств без воспроизводимого эффекта на «жестких» исходах [2–11, 26–29].

В целом наивысший уровень доказательности и воспроизводимости сохраняют респираторные стратегии; консервативная инфузионная тактика широко применима, но требует индивидуализации; фармакологические вмешательства (прежде всего ГКС) имеют поддержку в отдельных сценариях, тогда как эндотелиально-таргетные стратегии остаются перспективным направлением без доказанного влияния на летальность или длительность ИВЛ [2, 10–13].

3. Синтетические аналоги лей-энкефалина (даларгин): механистические предпосылки и клинические данные

Механистические предпосылки: даларгин рассматривается как синтетический аналог лей-энкефалина с потенциальными органопротективными эффектами, релевантными критическим состояниям, где системное воспаление, оксидативный дистресс и эндотелиальная дисфункция приводят к барьерным нарушениям. Экспериментальные данные указывают на несколько механизмов барьер-стабилизирующего действия даларгина и родственных пептидов: ингибирование активации/дегрануляции нейтрофилов (Гребенчиков и др., 2019; Рыжков и др., 2022), защита эндотелиального барьера *in vitro* (Гребенчиков и др., 2018) и модуляция воспаления через ось SIRT1/HMGB1 на экспериментальных моделях ОРДС (Karkischenko et al., 2021; Помяткин и др., 2025) [15, 21–23, 25]. Эти результаты формируют правдоподобную гипотезу о «сдерживании» нейтрофил-опосредованного воспаления и стабилизации сосудистого

барьера как общего патогенетического узла при сепсисе, тяжелой травме и ОРДС, однако клиническая значимость требует подтверждения в исследованиях с фенотип-ориентированной стратификацией и клинически значимыми конечными точками.

В клинической плоскости наиболее прямые данные представлены в проспективном исследовании у пациентов с COVID-19 и ОРДС (n=35; основная группа n=15, контроль n=20): в основной группе дополнительно к стандартной терапии проводили непрерывную инфузию препарата 5 мкг/кг/ч в течение 5 суток. Оценивали динамику КТ-признаков поражения легких, дыхательные осложнения, PaO₂/FiO₂ и шкалы APACHE II, SOFA, NEWS. В группе препарата медиана (IQR) изменения процента поражения легких составила 0 [–8; 0] против +10,0 [+2; +20] в контроле (p=0,001); доля пациентов с «положительной эволюцией» на 5–9-е сутки была выше – 46,7% [24,8; 69,9] против 15,0% [5,2; 36,0] (p=0,04). Начиная с 4-го дня PaO₂/FiO₂ был выше (220 [185; 245] против 127 [111; 158]; p=0,014), а потребность в ИВЛ на 7-е сутки – ниже (7% против 45%; p=0,013). Авторы интерпретируют данные как сигнал «легочно-протективного» эффекта, однако малая выборка и отсутствие ослепления ограничивают устойчивость выводов и повышают риск переоценки по суррогатным/промежуточным конечным точкам [5].

Дополнительный массив клинических данных относится к популяции пациентов с тяжелой сочетанной травмой, где ОРДС выступает типичным компонентом органной дисфункции на фоне системного воспалительного ответа. В проспективном клиническом исследовании с историческим контролем на двух клинических базах (включение: 18–70 лет; ISS 18–44) оценивали влияние продленной инфузии синтетического аналога лей-энкефалина на динамику биомаркеров воспаления (в т. ч. прокальцитонин и IL-6), шкалы тяжести (APACHE II, SOFA, SAPS II) и частоту органной дисфункции, включая ОРДС. В первые сутки в группе препарата концентрации маркеров СВР были ниже (PCT: p=0,001; IL-6: p=0,010), а частота развития ОРДС – ниже (p=0,011).

Таблица 2

Синтетические аналоги лей-энкефалина (даларгин): механистические предпосылки и клинические сигналы

Компонент	Ключевые положения	Источники
Предполагаемые механизмы действия (экспериментальные данные)		
1. Ингибирование активации нейтрофилов	Снижение экспрессии маркеров CD11b/CD66b, подавление дегрануляции нейтрофилов при стимуляции бактериальными компонентами (ЛПС, fMLP) и сывороткой пациентов с травмой.	[15, 25]
2. Защита эндотелиального барьера	Предотвращение разрушения межклеточных контактов и гибели эндотелиоцитов в условиях септического шока <i>in vitro</i> .	[21]
3. Снижение оксидативного стресса	Уменьшение уровня малонового диальдегида (МДА) и других маркеров перекисного окисления липидов.	[6]
4. Модуляция оси SIRT1/HMGB1 (на основе данных для родственных пептидов)	Повышение транскрипции SIRT1 и SIRT6; деацетилирование HMGB1, предотвращение его транслокации из ядра и выхода во внеклеточное пространство как DAMP-медиатора.	[22, 23]
Клинические сигналы (ограниченные данные)		
Тяжелая сочетанная травма	Снижение частоты ОРДС, уровня прокальцитонина и ИЛ-6; уменьшение маркеров оксидативного стресса (исследование с историческим контролем).	[6, 14]
COVID-19-ассоциированный ОРДС	Улучшение индекса оксигенации (PaO ₂ /FiO ₂), снижение потребности в неинвазивной вентиляции легких, положительная динамика КТ-картины (ограничения: малая выборка, отсутствие ослепления).	[5]

При этом частота инфекционных осложнений и летальных исходов статистически значимо не различалась; снижение длительности госпитализации носило характер тенденции ($p=0,140$). Дизайн с историческим контролем ограничивает причинно-следственные выводы, однако согласованность биомаркерного и клинического сигналов поддерживает правдоподобность органопротективной гипотезы и обосновывает фокус будущих исследований на «жестких» исходах и стандартизированных критериях органной дисфункции [14].

Отдельно следует отметить исследование, сфокусированное на оксидативном стрессе как одном из механизмов барьерного повреждения и эндотелиальной дисфункции при тяжелой травме. В проспективном исследовании ($n=104$; основная группа 38, контроль 66) даларгин применяли в режиме постоянной инфузии: 10 мкг/кг/ч в первые 12 часов с последующим снижением до 5 мкг/кг/ч до 72 часов. На фоне терапии отмечали снижение маркеров оксидативного стресса (в т. ч. малонового диальдегида с 1-х суток; $p<0,05$), динамику показателей эндотелиальной функции (нормализация стабильных метаболитов NO на 10-е сутки, снижение уровня АПФ на 1-е сутки) и меньшую частоту органной дисфункции (ОРДС, ОПП; $p<0,05$) при сопоставимой летальности ($p>0,05$). Эти результаты важны как попытка связать применение препарата с патогенетическим контуром «оксидативный стресс/эндотелий → органная дисфункция»; одновременно отсутствие эффекта по летальности при наличии сигналов по промежуточным маркерам подчеркивает риск «разрыва» между суррогатами и клинически значимыми исходами [6].

Пробелы и направления дальнейших исследований: несмотря на сигналы по суррогатным и промежуточным точкам ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, потребность в НИВЛ, частота ОРДС, маркеры воспаления/оксидативного стресса), ни в одном из доступных исследований не продемонстрировано статистически значимого снижения летальности, что может отражать недостаточную мощность небольших выборок и/или отсутствие истинного эффекта на «жесткие» исходы. Доказательная база по даларгину методологически неоднородна (ограниченные выборки, отсутствие ослепления, разнородные конечные точки, исторический контроль), что повышает риск систематических смещений и затрудняет перенос результатов в практику. Для корректного позиционирования необходимы более строгие исследования с клинически значимыми конечными точками и параллельной оценкой биомаркеров эндотелиального/гликокаликс-повреждения и микроциркуляции, а также проверкой транслируемости заявляемых механизмов в клинических фенотипах ВП/ОРДС [5, 15, 20].

4. Практические импликации и направления будущих исследований

На текущем уровне доказательности барьер-ориентированная тактика при тяжелой ВП/ВП-ассоциированном ОРДС опирается на стандартизированные респираторные и поддерживающие вмешательства (протективная вентиляция, прон-позиция при среднетяжелом/тяжелом

ОРДС, консервативная инфузионная стратегия после стабилизации); фармакологические барьер-ориентированные подходы следует рассматривать как адьювантные и требующие клинической валидации [2]. Системные глюкокортикостероиды при тяжелой ВП могут улучшать отдельные исходы, однако эффект зависит от клинического контекста и режима терапии, что требует фенотип-ориентированной интерпретации [15].

Для препаратов с предполагаемым барьер-стабилизирующим/органопротективным действием (включая аналоги лей-энкефалина) целесообразен поэтапный контур исследований: РКИ фазы II с «доказательством механизма» (органная дисфункция/потребность в поддержке + биомаркеры эндотелиального/барьерного повреждения) и последующая фаза III с клинически значимыми исходами (смертность, VFD, дни без органной поддержки) при стандартизированной базовой терапии и стратификации по фенотипам/тяжести [17, 18]. Методологически предпочтительны исходы, отражающие выживание и зависимость от органной поддержки, при заранее заданных правилах анализа [19, 23].

Обсуждение

Синтез данных обзора поддерживает концепцию, согласно которой неблагоприятные исходы при тяжелой ВП и ВП-ассоциированном ОРДС во многом определяются не только возбудителем и своевременностью антибактериальной терапии, но и воспалительно-эндотелиальной дисрегуляцией с повреждением альвеолярно-капиллярного барьера и ростом сосудистой проницаемости. В этой логике «барьер-стабилизация» выступает объединяющей патофизиологической осью, связывающей респираторные стратегии, инфузионно-гемодинамическое ведение и фармакологические подходы, направленные на ограничение вторичного органного повреждения [1, 2, 4].

Наиболее воспроизводимые эффекты демонстрируют вмешательства, непосредственно уменьшающие механический стресс и риск VILI (протективная вентиляция, прон-позиция при умеренно-тяжелом/тяжелом ОРДС), что задает основу клинической практики и определяет «барьер-сберегающий» контур ведения. Напротив, результаты фармакологических адьювантов остаются более вариабельными и контекст-зависимыми, что отражает как различия патофизиологических фенотипов, так и неоднородность дизайна исследований и конечных точек; поэтому их место в терапии требует осторожной интерпретации и подтверждения в более строгих клинических испытаниях [2, 10, 12, 16].

Расхождения в доказательной базе между классами вмешательств преимущественно объясняются гетерогенностью тяжелой ВП/ОРДС (смещение эпителиальных и эндотелиальных доменов повреждения), вариабельностью базовой терапии и выбором исходов, из-за чего статистически значимые сигналы чаще выявляются по промежуточным/суррогатным показателям, чем по «жестким» клиническим исходам. Дополнительно ограничена переносимость результатов между популяциями (сепсис, COVID-ассоциированный ОРДС, травма и бактериальная

тяжелая ВП), что подчеркивает необходимость фенотип-ориентированных исследований именно в инфекционных фенотипах тяжелой ВП/ОРДС с заранее определенной стратегией стратификации и стандартизированными исходами [2, 4–6, 11, 17–19].

Ограничения настоящего обзора связаны с клинической и методологической неоднородностью включенных исследований, вследствие чего мета-анализ не выполнялся, а выводы следует трактовать как качественный тематический синтез [2, 17, 18]. В прикладном отношении это означает приоритет стандартизированных подходов с наибольшей воспроизводимостью (протективная вентиляция, prone-позиция, консервативная инфузионная стратегия после стабилизации и индивидуализация гемодинамических целей), тогда как фармакологические барьер-ориентированные вмешательства целесообразно рассматривать как адъювантные и контекст-зависимые. Для будущих исследований ключевыми являются фенотип-ориентированный дизайн, клинически значимые конечные точки (например, ventilator-free/organ-support-free days) и параллельная оценка валидированных биомаркеров эндотелиального/барьерного повреждения для подтверждения вовлеченности мишени и интерпретируемости эффекта [2, 5, 6, 10, 18, 19].

Заключение

При тяжелой внебольничной пневмонии и ВП-ассоциированном ОРДС декомпенсация во многом связана с эпителиально-эндотелиальным барьерным повреждением (в т. ч. деградацией гликокаликса), ростом сосудистой проницаемости и формированием некардиогенного отека, что обосновывает концепцию адъювантной органопroteкции как дополнения к этиотропной терапии. Среди фармакологических адъювантов наиболее определенные позиции занимают системные глюкокортикостероиды, однако эффект зависит от фенотипа, тяжести и конечных точек; для большинства иных вмешательств данные остаются неоднородными и преимущественно ограничиваются суррогатами без убедимого влияния на «жесткие» исходы [1–4, 11, 12].

Текущие РКИ (важные для позиционирования): В DAL-PROTECT (NCT07404358) ОРДС включен в конечные точки и входит в первичный композит послеоперационной органной дисфункции наряду с ОПП и сепсисом [30]. Параллельно проводится РКИ фазы III у пациентов с ВП-ассоциированным ОРДС (DAL-10/2023), где ОРДС является основной конечной точкой; оцениваются оксигенация, длительность ИВЛ и 28-дневная выживаемость [31]. Результаты этих исследований могут определить место даларгина в клинической практике [5, 6, 14, 17–19, 30, 31].

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Грицан А.И., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и соавт. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–35. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220116>
2. Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovsky B.Z., Gritsan A.I., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A. et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2022; (1): 6–35. [In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220116>
3. Ярошешкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Киров М.Ю. и соавт. Острый респираторный дистресс-синдром (у взрослых пациентов). Клинические рекомендации [пересмотр 2025 г.]. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2025; (4): 7–68. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-7-68>

4. Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., Vlasenko A.V., Eremenko A.A., Kirov M. Yu. et al. Acute respiratory distress syndrome (in adult patients). Clinical guidelines [revision 2025]. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Soltanov*. 2025; (4): 7–68. [In Russ.]. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-7-68>
5. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Щеголев А.В., Бабаев М.А., Белоцерковский Б.З. и соавт. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (4): 7–42. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>
6. Kirov M. Yu., Kuzkov V. V., Protsenko D. N., Shchegolev A. V., Babaev M. A., Belotserkovsky B. Z. et al. Septic shock in adults: clinical guidelines of the All-Russian public organization «Federation of Anesthesiologists and Resuscitators». *Soltanov Bulletin of Intensive Care*. 2023; (4): 7–42. [In Russ.]. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>
7. Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Политов М.Е., Буланова Е.А. «Восстановить гликокаликс!» Есть ли такая возможность? *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 102–110. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2022011102>
8. Sokolugorsky S.V., Ovechkin A.M., Politov M.E., Bulanov E.A. «Restore the glycocalyx!» Is it possible? *Anesthesiology and Resuscitation*. 2022; (1): 102–110. [In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2022011102>
9. Магомедов М.А., Бурда Н.Г., Мисиков С.Ф., Рыжков А.Ю., Антонова В.В., Черпак Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (перспективное клиническое исследование). *Общая реаниматология*. 2022; (4): 11–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-11-19>
10. Magomedov M. A., Burda N. G., Misikov S. F., Ryzhkov A. Yu., Antonova V. V., Cherpakov R. A. Synthetic analogue of leu-enkephalin in COVID-19 [prospective clinical study]. *General Resuscitation*. 2022; (4): 11–19. [In Russ.]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-11-19>
11. Антонова В.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Рыжков А.Ю., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К. Влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина дицетата (Даларгин) на окислительный стресс у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: проспективное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (4): 185–196. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-185-196>
12. Antonova V. V., Evseev A. K., Goroncharovskaya I. V., Ryzhkov A. Yu., Grebenchikov O. A., Shabanov A. K. Effect of tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (Dalargin) on oxidative stress in patients with severe combined injury: a prospective clinical study. *Soltanov Intensive Care Bulletin*. 2023; (4): 185–196. [In Russ.]. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-185-196>
13. Неймарк М.И., Момот А.П., Николаева М.Г., Мамаев А.Н., Проскурин С.Н., Логвинов П.В. и соавт. Анализ связи нарушений гемостаза со степенью выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (2): 77–90. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-77-90>
14. Neimark M. I., Momot A. P., Nikolaeva M. G., Mamaev A. N., Proskurin S. N., Logvinov P. V. et al. Analysis of the relationship between hemostatic disorders and the severity of respiratory failure in patients with COVID-19: a prospective observational study. *Soltanov Bulletin of Intensive Care*. 2023; (2): 77–90. [In Russ.]. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-77-90>
15. Kajita Y., Terashima T., Mori H. et al. A longitudinal change of syndecan-1 predicts risk of acute respiratory distress syndrome and cumulative fluid balance in patients with septic shock: a preliminary study. *J IntensiveCare*. 2021; (9): 27. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00543-x>
16. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *IntensiveCareMed*. 2021; (47): 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
17. Ярошешкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б. и соавт. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (2): 5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
18. Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., Vlasenko A.V., Eremenko A.A., Zabolotskiy I. B. et al. Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome. Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; (2): 5–39. [In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
19. Benatti M. N., Fabro A. T., Miranda C. H. Endothelial glycocalyx shedding in the acute respiratory distress syndrome after flu syndrome. *J Intensive Care*. 2020; (8): 72. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00488-7>
20. Dequin P. F., Meziani F., Quenot J. P. et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023; (21): 1931–1941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215145>
21. Мальков П.Г., Франк Г.А. Сепсис – краткий обзор основных понятий. *Общая реаниматология*. 2025; (3): 51–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-3-2566>
22. Malkov P. G., Frank G. A. Sepsis – a brief review of the main concepts. *General Resuscitation*. 2025; (3): 51–56. [In Russ.]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-3-2566>
23. Рыжков А.Ю., Антонова В.В., Черпак Р.А., Черневская Е.А., Шабанов А.К., Остапченко Д.А. и соавт. Роль синтетического аналога лей-энкефалина в регуляции системного воспалительного ответа и профилактики ОРДС при тяжелой сочетанной травме. *Общая реаниматология*. 2024; (2): 4–13. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-4-13>
24. Ryzhkov A. Yu., Antonova V. V., Cherpakov R. A., Chernevskaya E. A., Shabanov A. K., Ostapchenko D. A. et al. The role of a synthetic analogue of leu-enkephalin in the regulation of the systemic inflammatory response and the prevention of ARDS in severe combined trauma. *General Resuscitation*. 2024; (2): 4–13. [In Russ.]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-4-13>
25. Рыжков А.Ю., Баева А.А., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с тяжелой сочетанной травмой. *Патогенез*. 2022; (4): 47–52. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.47-52>
26. Ryzhkov A. Yu., Baeva A. A., Lobanov A. V., Grebenchikov O. A. A synthetic analogue of leu-enkephalin prevents neutrophil activation under the influence of serum of patients with severe combined trauma. *Pathogenesis*. 2022; (4): 47–52. [In Russ.]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.47-52>
27. See X. Y., Wang T. H., Chang Y. C. et al. Impact of different corticosteroids on severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2024; (1): e002141. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-002141>
28. Heijnen N. F. L., Bergmans D. C. J. J., Schultz M. J., Bos L. D. J. Precision medicine in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Signa Vitae*. 2022; (5): 75–85. <https://doi.org/10.22514/sv.2021.233>
29. Wildi K., Livingstone S., Palmieri C. et al. The discovery of biological subphenotypes in ARDS: a novel approach to targeted medicine? *J IntensiveCare*. 2021; (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00528-w>

19. Novack V., Beitter J.R., Yitshak-Sade M. et al. Alive and Ventilator Free: A Hierarchical, Composite Outcome for Clinical Trials in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2020; (2): 158–166. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004104>
20. Derde L., Gordon A.C., Mouncey P.R. et al. Tocilizumab, sarilumab and anakinra in critically ill patients with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Thorax.* 2025; (8): 530–539. <https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222488>
21. Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Улиткина О.Н., Луговой А.В. и соавт. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции in vitro. *Общая реаниматология.* 2018; (2): 60–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-60-68>
22. Grebenchikov O.A., Ovezov A.M., Skripkin Yu. V., Zabelina T.S., Ulitkina O.N., Lugovoy A.V. et al. Synthetic analogue of leu-enkephalin prevents the development of endothelial dysfunction in vitro. *General Reanimatology.* 2018; (2): 60–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-60-68>
23. Karkischenko V.N. et al. Inhaled [D-Ala2]-Dynorphin 1–6 Prevents Hyperacetylation and Release of HMGB1... *Journal of Immunology Research.* 2021; (2021): 7594051. <https://doi.org/10.1155/2021/7594051>
24. Помыткин И.А., Огнева Н.С., Петрова Н.В., Фокин Ю.В., Слободенюк В.В., Леднева Н.А. и соавт. Лейтрапин повышает транскрипцию гена Сиртуин 6... *Биомедицина.* 2025; (1): 8–17. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-1-8-17>
25. Pomutkin I.A., Ogneva N.S., Petrova N.V., Fokin Yu.V., Slobodenyuk V.V., Ledneva N.A. et al. Leutargin increases transcription of the Sirtuin 6 gene... *Biomedicine.* 2025; (1): 8–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-1-8-17>
26. E.Y. Plotnikov, O.A. Grebenchikov, V.A. Babenko, I.B. Pevzner, L.D. Zorova, V.V. Likhvantsev, et al. Nephroprotective effect of GSK-3β inhibition... *Toxicology Letters.* 2013; (3): 303–308. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.04.023>
27. 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; (5): 456–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-026>
28. Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A., Skripkin Yu. V., Yavorovsky A.G., Likhvantsev V.V. A synthetic analogue of leu-enkephalin prevents neutrophil activation by bacterial components. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019; (5): 456–463. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-026>
29. McAuley D.F., Laffey J.G., O’Kane C.M. et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2014; (18): 1695–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403285>
30. National Heart, Lung, and Blood Institute et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2014; (23): 2191–2200. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401520>
31. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; (10): 699–709. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441001>
32. Ranieri V.M., Thompson B.T., Barie P.S. et al. Drotrecogin (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012; (22): 2055–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202290>
33. Malyshev A.A., Kotov A.D., Smirnov A.V. et al. Dalargin for Prevention of Organ Dysfunction in High-Risk Abdominal Surgery (Dal-PROTECT) [Internet]. 2026; (05); [cited 2026 Feb 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07404358>
34. Магомедов М.А., Бурда Н.Г., Мисиков З.Ф., Рыжков А.Ю., Антонова В.В., Черпаков Р.А. Проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Даларгин-АЛВИЛАС (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом легкой/средней степени тяжести, вызванным внебольничной пневмонией: протокол № DAL-10/2023 (версия 1.1 от 15.01.2024) / ООО «АЛВИЛАС». Москва, 2024. 84 с.
35. Magomedov M.A., Burda N.G., Misikov Z.F., Ryzhkov A.Yu., Antonova V.V., Cherpaikov R.A. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Dalargin-ALVILAS (tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate) in patients with mild/moderate acute respiratory distress syndrome caused by community-acquired pneumonia: protocol No. DAL-10/2023 [version 1.1 dated 01/15/2024] / ООО ALVILAS. Moscow, 2024. 84 p. (In Russ.).

Статья поступила / Received 19.03.2026
Получена после рецензирования / Revised 10.04.2026
Принята в печать / Accepted 04.05.2026

Сведения об авторах

Шовгенов Ислам Русланович, аспирант 3-го года обучения¹.
Малышев Анатолий Анатольевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 62². ORCID: 0000-0001-9191-6169
Габитов Михаил Валерьевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях¹. Email: mgabitov@fnkcr.ru. ORCID: 0009-0005-9615-6118.
Гребенчиков Олег Александрович, д.м.н., заведующий лабораторией органопротекции при критических состояниях¹. Email: oleg.grebenchikov@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9045-6017

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия
² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

Автор для переписки: Шовгенов Ислам Русланович.
E-mail: islam_shovgenov@mail.ru

Для цитирования: Шовгенов И.Р., Малышев А.А., Габитов М.В., Гребенчиков О.А. Адьювантная органопротекция лей-энкефалином при тяжелой внебольничной пневмонии и ОРДС: барьер-стабилизирующие стратегии. *Медицинский алфавит.* 2026; (11): 66–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-11-66-72>

Author information

Shovgenov Islam R., 3rd year postgraduate student¹.
Malyshev Anatoly A., PhD Med Sci, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 62². ORCID: 0000-0001-9191-6169
Gabitov Mikhail V., PhD Med Sci, Researcher, Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions¹. Email: mgabitov@fnkcr.ru. ORCID: 0009-0005-9615-6118
Grebenchikov Oleg A., Dr Med Sci (habilit.), head of the Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions¹. Email: oleg.grebenchikov@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9045-6017

¹ V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia
² S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center (Botkin hospital), Moscow, Russia

Corresponding author: Shovgenov Islam R. E-mail: islam_shovgenov@mail.ru

For citation: Shovgenov I.R., Malyshev A.A., Gabitov M.V., Grebenchikov O.A. Adjuvant organoprotection in severe community-acquired pneumonia and ards: barrier-stabilizing strategies. *Medical alphabet.* 2026; (11): 66–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-11-66-72>



Подписка на журнал 2026 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Кардиология. Неотложная медицина»**

Печатная версия – 1000 руб., электронная версия любого журнала – 700 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия **«Кардиология. Неотложная медицина»** (4 выпуска в год).

Цена (в год): 4000 руб. (печатная версия) или 2800 руб. (электронная версия).

Подписка через «Урал-Пресс».

«Кардиология. Неотложная медицина» – серия журнала «Медицинский алфавит» (Россия).

Печатная версия. Индекс – 015751

https://ural-press.ru/catalog/?ELEMENT_ID=9098820

Как подписаться

Все платежи от физических лиц через онлайн-банки принимаются издательством только на сайте <https://med-alphabet.com>
От юридических лиц по счету, по запросу на почту podpiska.ma@mail.ru