

Научная статья

УДК 616.34-002.5-036.1: 615.357

DOI: 10.17816/pmj43167-75

ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗ – УЛИНАСТАТИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА: СНИЖЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И 28-ДНЕВНОЙ СМЕРТНОСТИ

М.М. Абдурахманов^{1}, Д.Х. Хаитов¹, О.Ш. Эшонов¹, Х.А. Умедов², З.М. Абдурахманов¹*

¹*Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина, Республика Узбекистан*

²*Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан*

THE ROLE OF THE PROTEASE INHIBITOR ULINASTATIN IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF SEVERE ABDOMINAL SEPSIS: REDUCTION OF INFLAMMATORY RESPONSE AND 28-DAY MORTALITY

M.M. Abdurakhmanov^{1}, D.Kh. Khaitov¹, O.Sh. Eshonov¹, Kh.A. Umedov², Z.M. Abdurakhmanov¹*

¹*Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Republic of Uzbekistan*

²*Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan*

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения улинастатина у пациентов с послеоперационным абдоминальным сепсисом в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. В рандомизированное исследование включены 60 пациентов с абдоминальным сепсисом, разделенные на две группы: основная группа ($n = 30$) получала стандартную

© Абдурахманов М.М., Хаитов Д.Х., Эшонов О.Ш., Умедов Х.А., Абдурахманов З.М., 2026

e-mail: abdurakhmanov@mail.ru

[Абдурахманов М.М. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней в семейной медицине, ORCID: 0000-0001-8394-5453; Хаитов Д.Х. – докторант и ассистент кафедры анестезиологии и реанимации, детская анестезиология и реанимация, ORCID: 0009-0002-0836-3060; Эшонов О.Ш. – доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реанимации, детская анестезиология и реанимация, ORCID: 0009-0001-9023-1632; Умедов Х.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2, ORCID: 0000-0001-9498-4335; Абдурахманов З.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней в семейной медицине, ORCID: 0000-0002-0444-9791].

© Abdurakhmanov M.M., Khaitov D.Kh., Eshonov O.Sh., Umedov Kh.A., Abdurakhmanov Z.M., 2026

e-mail: abdurakhmanov@mail.ru

[Abdurakhmanov M.M. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, ORCID: 0000-0001-8394-5453; Khaitov D.Kh. – Doctoral Student, Assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pediatric Anesthesiology and Resuscitation, ORCID: 0009-0002-0836-3060; Eshonov O.Sh. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pediatric Anesthesiology and Resuscitation, ORCID: 0009-0001-9023-1632; Umedov Kh.A. – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 2, ORCID: 0000-0001-9498-4335; Abdurakhmanov Z.M. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, ORCID: 0000-0002-0444-9791].

интенсивную терапию в сочетании с внутривенным улинастатином (200 000 МЕ 3 раза в день в течение 3 дней, затем 100 000 МЕ 3 раза в день в течение 4 дней), контрольная группа ($n = 30$) – только стандартную интенсивную терапию. Оценивали клинические исходы, органную дисфункцию (SOFA, Глазго), лабораторные показатели воспаления (СРБ, ПЦТ, HLA-DR) и уровень цитокинов (TNF- α , IL-6). Первичной конечной точкой была 28-дневная смертность.

Результаты. Исходные характеристики пациентов и лабораторные показатели были сопоставимы между группами. Применение улинастатина достоверно снизило 28-дневную смертность (10,0 против 33,3 %; $p < 0,01$) и количество новых случаев органной дисфункции (10 против 26; $p = 0,003$). В группе улинастатина увеличилось количество дней без ИВЛ ($18,4 \pm 7,4$ против $12,2 \pm 5,1$; $p = 0,035$) и сократилась средняя продолжительность госпитализации (на 13,6 дня; $p < 0,001$). У пациентов основной группы отмечалось достоверное снижение СРБ, ПЦТ, TNF- α и IL-6 и повышение HLA-DR ($p < 0,05$). Многофакторный анализ подтвердил улинастатин как независимый фактор снижения риска смерти (ОШ = 0,45; 95 % ДИ: 0,21–0,74; $p = 0,018$).

Выводы. Включение улинастатина в комплексное лечение послеоперационного абдоминального сепсиса достоверно подавляет воспалительный ответ, улучшает клинические исходы и снижает 28-дневную смертность. Результаты обосновывают необходимость применения улинастатина у данной тяжелой категории пациентов и требуют подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова. Абдоминальный сепсис, септический шок, интенсивная терапия, улинастатин, воспалительный ответ, цитокин.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of ulinastatin in patients with postoperative abdominal sepsis (AS) in intensive care units.

Materials and methods. This randomized study included 60 patients with AS divided into two groups: the ulinastatin group ($n = 30$) received standard intensive therapy combined with intravenous ulinastatin (200,000 IU three times daily for 3 days, followed by 100,000 IU three times daily for 4 days); the control group ($n = 30$) received standard intensive therapy alone. Clinical outcomes, organ dysfunction (SOFA score, Glasgow Coma Scale), laboratory markers of inflammation (CRP, PCT, HLA-DR), and cytokine levels (TNF- α , IL-6) were assessed before and after therapy. The primary endpoint was 28-day mortality.

Results. Baseline patient characteristics and laboratory parameters were comparable between the groups. The administration of ulinastatin significantly reduced 28-day mortality (10.0 % vs. 33.3 %; $p < 0.01$) and the number of new organ dysfunction cases (10 vs. 26; $p = 0.003$). Patients in the ulinastatin group showed an increase in ventilator-free days (18.4 ± 7.4 vs. 12.2 ± 5.1 ; $p = 0.035$) and a reduced mean hospital stay (by 13.6 days; $p < 0.001$). Patients in the ulinastatin group demonstrated a significant decrease in CRP, PCT, TNF- α and IL-6 levels, and an increase in HLA-DR levels ($p < 0.05$). Multivariate analysis confirmed ulinastatin use as an independent factor for reducing the risk of death (OR=0.45; 95 % CI: 0.21–0.74; $p = 0.018$).

Conclusions. The inclusion of ulinastatin in the comprehensive treatment of postoperative AS significantly suppresses the inflammatory response, improves clinical outcomes, and reduces 28-day mortality. These findings justify the use of ulinastatin in the management of this severe patient population and require confirmation in large randomized studies.

Keywords. Abdominal sepsis, septic shock, intensive care, ulinastatin, inflammatory response, cytokine.

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис характеризуется высоким риском перехода в септический шок и остается одной из ведущих причин летальности (30–46 %) в стационарах хирургического профиля и в отделениях реанимации, интенсивной терапии (ОРИТ) и составляет до

20 % всех случаев смерти во всем мире [1]. При этом абдоминальный сепсис (АС) занимает особое место в структуре данной патологии, поскольку является наиболее распространенным и тяжелым осложнением у пациентов с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и травмами живота [2].

До настоящего времени не существует оптимального подхода к профилактике и лечению АС. При этом важно отметить, что улинастатин как ингибитор трипсина мочевой кислоты является весьма перспективным препаратом для лечения пациентов с АС [3–5]. Показано, что улинастатин обладает как противовоспалительными, так и антиапоптотическими свойствами. Он снижает фосфорилирование р38-митоген-активируемой протеинкиназы (р38-МАРК) и подавляет активацию NF-κB [6], а также защищает митохондрии и нейтрализует свободные радикалы кислорода. Исследования механизмов действия улинастатина показали, что он способен уменьшать уровень воспалительных медиаторов и снижать апоптоз иммунных клеток в моделях сепсиса [7; 8]. Благодаря этим свойствам улинастатин рассматривается как перспективное терапевтическое средство, защищающее от дальнейшего развития органной дисфункции при сепсисе [9], синдрома множественной дисфункции органов и острого респираторного дистресс-синдрома.

Улинастатин является важным ингибитором протеазы широкого спектра действия и, как принято считать, контролирует ряд провоспалительных медиаторов и цитокинов [10; 11]. Хотя предыдущие исследования показали тенденцию к снижению смертности и увеличению продолжительности госпитализации, данных в поддержку применения улинастатина для лечения АС по-прежнему недостаточно, что побудило нас провести ретроспективное исследование для оценки эффективности и безопасности улинастатина у пациентов данной тяжелой категории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем выборки составил 442 пациента с хирургической инфекцией, находившихся в отделении реанимации и интенсивной

терапии Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) в период с декабря 2021 г. по декабрь 2024 г. У 158 пациентов был выявлен абдоминальный сепсис различной степени тяжести, из которых, с учетом критериев включения, в исследование вошли 60 человек.

В исследование включили пациентов со следующими критериями органной дисфункции продолжительностью ≤ 48 ч:

- сердечно-сосудистая недостаточность – систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст. или среднее артериальное давление ≤ 70 мм рт. ст. в течение не менее 1 ч, несмотря на адекватную инфузионную терапию, или использование вазопрессоров для поддержания артериального давления выше этих уровней, или необъяснимый метаболический ацидоз ($\text{pH} \leq 7,30$ или дефицит оснований $\geq 5,0$ ммоль/л) с уровнем лактата в плазме, превышающим верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза;

- дыхательная недостаточность при значении индекса оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ при наличии других дисфункций органов или ≤ 200 при наличии только заболевания легких;

- гематологическая дисфункция по количеству тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ или на 50 % снижение от исходного уровня за предыдущие 3 дня;

- почечная недостаточность – выделение мочи $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 1 ч или; уровень сывороточного креатинина, превышающий верхний предел более чем в 2,5 раза – $> 176,8$ ммоль/л;

- нарушение функции печени – уровень сывороточного билирубина $> 34,2$ ммоль/л при исходном уровне билирубина $< 34,2$ ммоль/л;

- недостаточность центральной нервной системы по шкале комы Глазго (ШКГ) ≤ 10 после рандомизации у пациентов с исходным ШКГ.

Критериями исключения пациентов были следующие:

- беременные или кормящие женщины;
- пациенты ≤ 18 лет;
- пациенты с количеством тромбоцитов $< 30 \cdot 10^9/\text{л}$;
- пациенты с плохо контролируемые опухольями;
- терминальная стадия хронического заболевания почек или печени;
- пациенты, у которых смерть ожидалась в течение ближайших 24 часов.

У пациентов было получено письменное согласие на лечебно-диагностическое мероприятия. Письменное согласие состояло из согласия на применения в научных целях персональных и клинических информации, полученных после обследования и содержащихся в историях болезней, соблюдая принципы конфиденциальности, а также на публикацию результатов исследования.

Всем пациентам была проведена интенсивная терапия сепсиса, развившийся после хирургических вмешательств на органах брюшной полости в соответствии с актуальными рекомендациями международного протокола «Выживание при сепсисе 2021» (Surviving Sepsis Campaign 2021).

Пациентов с абдоминальным сепсисом разделили на две группы в зависимости от применяемого метода лечения (рис. 1): основную группу ($n = 30$), которая получала стандартную интенсивную терапию в сочетании с улинастатином в течение 7 дней, и контрольную группу ($n = 30$), где применялась только стандартная интенсивная терапия, включая антибиотики (эмпирическую терапию и терапию согласно результатам бактериологического посева с определением чувствительности к антибиотикам), нутритивную поддержку, неинвазивную вентиляцию легких, внутривенное введение жидкостей и переливание крови.

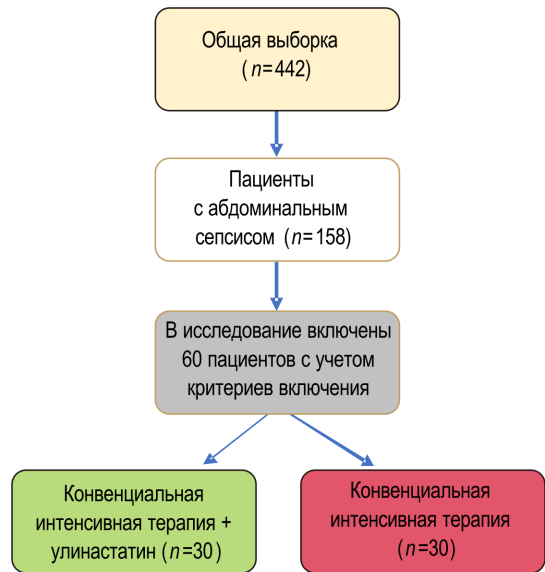


Рис. 1. Схематическая диаграмма, описывающая дизайн и метод исследования

Пациенты основной группы получали улинастатин внутривенно в дозе 200 000 МЕ три раза в день в течение 3 дней. После этого следующая доза улинастатина составляла 100 000 МЕ три раза в день в течение 4 дней подряд). Все данные о результатах исследования были собраны до и после интенсивной терапии в послеоперационном периоде.

Количественные данные представлены как среднее и стандартное отклонение (СО). Непрерывные переменные сравнивались с использованием t -критерия Стьюдента. Для выявления достоверности различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения связанных групп по количественным показателям использовался критерий Уилкоксона.

Одновариационный и многовариационный анализы использовались для оценки относительного риска смертности с определением чувствительности и специфичности полученных показателей. Отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интер-

вал (ДИ) рассчитывались по таблицам сопряженных признаков.

Первичной конечной точкой данного исследования была смертность от всех причин в течение 28 дней. Для оценки возникновения неблагоприятных событий был использован непараметрический метод Каплана – Мейера с представлением результатов в виде графика. Вторичные конечные точки включали возникновение новой органной дисфункции, длительность применения вазопрессоров, длительность искусственной вентиляции легких в течение 28 дней и продолжительность пребывания в больнице. Первые выявленная органная недостаточность определялась как возникновение органной недостаточности после рандомизации.

Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения для статистического анализа SPSS 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 обобщены и представлены характеристики всех пациентов, включенных в обе группы. Существенных различий по всем характеристикам пациентов между двумя группами не выявлено. По количеству баллов шкалы SOFA и Глазго и применению катехоламинов, механической вентиляции группы были сопоставимы. Лабораторные показатели, такие как количество лейкоцитов, IL-6, ПКТ, СРБ и уровень лактата и креатинина, достоверно не различались между обеими группами на исходном уровне.

Первичная конечная точка данного исследования – 28-дневная смертность – показала значительную разницу в двух группах лечения; было 3 смертельного исхода (10,0 %) в группе применения улинастатина против 10 смертей (33,3 %) в контрольной группе

Таблица 1

Сравнительная исходная характеристика пациентов (среднее значение \pm СО)

Показатель	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Возраст, лет	49,8 \pm 12,1	50,14 \pm 13,2	0,348
Пол, м/ж	21/9	19/11	0,945
Шкала SOFA, баллы	7,9 \pm 2,9	7,8 \pm 2,3	0,544
Шкала Глазго, баллы	10 \pm 4	9 \pm 3	0,146
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,8 \pm 4,8	16,2 \pm 5,4	0,778
С-реактивный белок, мг/л	17,3 \pm 2,2	18,5 \pm 1,3	0,345
Прокальцитонин, нг/мл	31,2 \pm 1,2	33,5 \pm 1,5	0,874
Холинэстераза, ед/л	4294,3 \pm 1587,2	4248,5 \pm 1613,4	0,775
TNF- α , пг/мл	30,1 \pm 4,3	29,4 \pm 5,8	0,883
Интерлейкин-6, пг/мл	60,5 \pm 2,8	59,1 \pm 2,4	0,632
Креатинин (мг/дл)	148,46 \pm 51,25	156,75 \pm 56,43	0,637
Лактат, ммоль/л	3,15 \pm 1,24	3,85 \pm 1,15	0,654
Хроническая почечная недостаточность, абс. (%)	13 (43,3)	11 (36,6)	0,458
Плановая операция, абс. (%)	19 (63,3)	21 (70,0)	0,346
Экстренная операция, абс. (%)	11 (36,7)	9 (30,0)	0,578
Механическая вентиляция, абс. (%)	9 (30,0)	8 (26,6)	0,762
Применение катехоламинов, абс. (%)	15 (50,0)	14 (46,6)	0,423

Сравнительный анализ клинического исхода в зависимости от применения улинастатина (среднее значение \pm CO)

Показатель	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
28-дневная смертность, абс. (%)	3 (10)	10 (33)	< 0,01
Новая органная дисфункция, абс. (%)	4 (13,3)	11 (36,6)	0,018
Длительность применения катехоламинов, дни	1,8 \pm 1,2	2,1 \pm 1,4	0,654
Длительность механической вентиляции, дни	18,4 \pm 7,4	12,2 \pm 5,1	0,035
Длительность пребывания в стационаре	13,2 \pm 5,7	26,8 \pm 8,4	< 0,001

($p < 0,01$) (табл. 2). Из трех смертей в основной группе пациенты умерли в результате острой почечной недостаточности, септического шока и ПОН (по одному). Из 10 смертей в контрольной группе 3 пациента умерли в результате септического шока и 7 пациентов – из-за ПОН. Все смерти были отнесены к прогрессированию фонового сепсиса.

Кривая Каплана – Майера для выживаемости в двух группах представлена на рис. 2. Согласно полученным данным, 28-дневная выживаемость после операции составила 66,7 % в группе пациентов с АС, пролеченных без применения улинастатина, тогда как в группе пациентов, получавших комплексное лечение с его применением, данный показатель достиг 90 %.

Новая органная дисфункция наблюдалась у 10 субъектов в основной группе и 26 субъектов в контрольной группе ($p = 0,003$). Количество дней без ИВЛ к 28-му дню (среднее значение \pm CO) было значительно больше (18,4 \pm 7,4 дня) в основной группе; 12,2 \pm 5,1 дня – в контрольной группе ($p = 0,035$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре также была меньше в основной группе – в среднем на 13,6 дня ($p < 0,001$). Тем не менее продолжительность применения вазопрессоров достоверно не различалась между группами ($p = 0,654$) (см. табл. 2).

Особое внимание привлекают полученные данные, касающиеся снижения концентрации биомаркеров СРБ, ПКТ в группе па-

циентов, получивших терапию в комплексе с улинастатинотом ($p = 0,034$ и $p = 0,003$ соответственно). Кроме того, уровень ХЭ значительно был выше в группе больных, пролеченных улинастатинотом ($p < 0,001$), по сравнению с таковым у пациентов, не получавших улинастатин (табл. 3).

При изучении влияния улинастатина на кинетику цитокина TNF- α на 5-е сутки после операции стало очевидно, что средний уровень данного маркера значительно снизился по сравнению с исходным значением ($-11,3 \pm 2,7$ против $31,5 \pm 2,1$; $p < 0,001$) (см. табл. 3).

На фоне комплексного лечения с применением улинастатина кинетика IL-6 на 5-е сутки после операции также продемонстрировала аналогичную тенденцию ($-18,5 \pm 2,5$ против $41,7 \pm 1,8$; $p < 0,001$) (см. табл. 3).

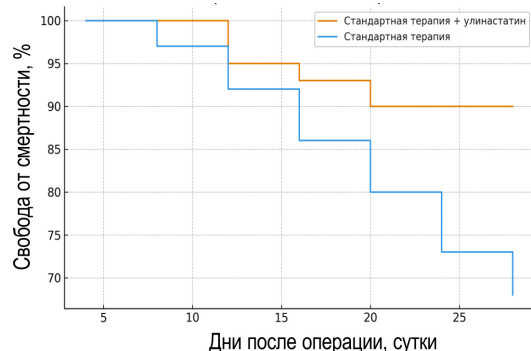


Рис. 2. Кривая Каплана – Майера в отношении свободы от смертности в течение 28 суток после операции

Таблица 3

Сравнительный анализ клинического исхода пациентов с АС в зависимости от применения улинастатина (среднее значение \pm СО)

Показатель	Основная группа (<i>n</i> = 30)	Контрольная группа (<i>n</i> = 30)	<i>p</i>
Изменение уровня СРБ на 5-е сутки после операции, мг/л	-43,4 \pm -20,2	-12,3 \pm -2,4	0,034
Изменение уровня ПКТ на 5-е сутки после операции, пг/мл	-41,1 \pm -0,9	-31,8 \pm -2,6	0,003
Изменение уровня ХЭ на 5-е сутки после операции, пг/мл	217,4 \pm 116,8	-412,7 \pm -214,8	< 0,001
Изменение уровня TNF- α на 5-е сутки после операции, пг/мл	-11,3 \pm -2,7	31,5 \pm 2,1	< 0,001
Изменение уровня IL-6 на 5-е сутки после операции, пг/мл	-18,5 \pm -2,5	41,7 \pm 1,8	< 0,001

Таблица 4

Логистическая регрессия для определения предикторов 28-дневной смертности у пациентов с АС после операции

Параметр	Многовариантный ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
Увеличение шкалы SOFA на один пункт	1,54	0,13–1,42	0,028
Острая почечная недостаточность	7,18	2,27–8,46	0,007
Применение катехоламинов	4,17	2,15–5,48	0,002
Механическая вентиляция	3,14	1,22–2,89	0,025
Лечение улинастатином	0,45	0,21–0,74	0,018

Примечание: ОШ – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ОШ < 1 указывает на снижение риска развития смертности; ОШ > 1 показывает на увеличение риска развития смертности.

Вышеуказанные тенденции кинетики ХЭ, TNF- α и IL-6 подтверждает выраженную эффективность улинастатина в отношении подавления провоспалительного фона септического заболевания с улучшением клинического исхода

После корректировки по возрасту, шкале SOFA и применению вазопрессоров многофакторная регрессионная модель показала значительное снижение риска летального исхода, связанного с применением улинастатина (ОШ = 0,45; 95 % ДИ: 0,21–0,74; *p* = 0,018) (табл. 4).

Согласно полученным данным, другие переменные, такие как увеличение шкалы SOFA на один пункт (ОШ: 1,54, 95 % ДИ: 0,13–1,42; *p* = 0,007), острая почечная недос-

точность (ОШ: 7,18, 95 % ДИ: 2,27–8,46; *p* = 0,007), применение катехоламинов (ОШ: 4,17, 95 % ДИ: 2,15–5,48; *p* = 0,007) и искусственная вентиляция легких (ОШ 3,14, 95 % ДИ: 1,22–2,89; *p* = 0,025), являются независимыми предикторами летального исхода в послеоперационном периоде (см. табл. 4).

Улинастатин – это ингибитор сериновых протеаз, синтезируемый в печени. Он действует за счет подавления активности различных протеаз и уменьшения высвобождения воспалительных медиаторов нейтрофилами. Препарат оказывает противовоспалительное действие по нескольким направлениям: блокирует работу протеаз, нейтрализует супероксидные радикалы, регулирует уровень воспалительных цитокинов и оксидативного стресса, а также

угнетает сигнальный путь МАРК. Благодаря этим механизмам улинастатин проявляет противошоковый, противовоспалительный и органопротективный эффект, что делает его важным средством при лечении воспалительных состояний, включая АС [12].

Объединенная оценка относительного риска по результатам 17 рандомизированных контролируемых исследований смертности составила 0,52 (0,43–0,62), при этом наблюдалась статистически значимая разница между двумя группами, что указывает на снижение смертности в группе, получавшей улинастатин, по сравнению с данными контрольной группы. В этом отношении наши результаты аналогичны таковым некоторых предыдущих исследований [3; 13–17].

Результаты подтверждают значимость комплексного подхода к терапии, включающего применение ингибитора протеаз – улинастатина – у пациентов с АС в условиях ОРИТ, что перекликается с данными предыдущих исследований [3; 13–16]. Примечательно, что включение улинастатина в терапевтическую схему приводило к выраженному подавлению цитокинового ответа, о чем

свидетельствовало снижение уровней СРБ, ПКТ и ХЭ на 5-е сутки после операции. Иммунопатогенетический эффект улинастатина также подтверждался снижением концентраций TNF- α и IL-6 на 5-е сутки послеоперационного наблюдения при сравнении данных двух групп пациентов в зависимости от применения этого действующего вещества.

ВЫВОДЫ

Использование улинастатина способствует достоверному снижению летальности, сокращению длительности применения катехоламинов, периода искусственной вентиляции легких и сроков пребывания в стационаре, что, соответственно, приводит к уменьшению общих финансовых затрат. Полученные результаты убедительно обосновывают необходимость включения ингибитора протеаз – улинастатина – в комплексное лечение пациентов абдоминальным сепсисом. Кроме того, будущие исследования должны быть сосредоточены на проведение рандомизированного проспективного исследования с включением более широкой когорты пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. La Via L., Maniaci A., Lentini M. et al. The burden of sepsis and septic shock in the intensive care unit. *Journal of Clinical Medicine* 2025; 14 (19): 6691.
2. Mureşan M.G., Balmoş I.A., Badea I., Santini A. Abdominal sepsis: an update. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2018; 4(4): 120–125.
3. Wang H., Liu B., Tang Y. et al. Improvement of sepsis prognosis by ulinastatin. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 1370.
4. Xiao S.H., Luo L., Liu X.H. et al. Xuebijing + ulinastatin in sepsis. *Medicine* 2018; 97: e10971.
5. Liu D., Yu Z., Yin J. et al. Ulinastatin + thymosin in sepsis. *J Crit Care.* 2017; 39: 259–266.
6. Fang M., Zhong W.H., Song W.L. et al. Ulinastatin ameliorates pulmonary capillary endothelial permeability induced by sepsis through protection of tight junctions via inhibition of TNF- α and related pathways. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 823.
7. Lin D., Zhu X., Li J. et al. Ulinastatin alleviates mitochondrial damage and cell apoptosis induced by isoflurane in human neuroglioma H4 cells. *Hum Exp Toxicol.* 2020; 39: 1417–1425.
8. Li Y.M., Chen H., Li X. et al. Ulinastatin + Thymosin a1 in severe sepsis. *J Intensive Care Med.* 2009; 24: 47–53.
9. Li C., Ma D., Chen M. et al. Ulinastatin attenuates LPS-induced human endothelial cells oxidative damage through suppressing JNK/c-Jun signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 474: 572–578.

10. Atal S.S., Atal S. Ulinastatin in MODS. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016; 27: 91–99.
11. Inoue K., Takano H., Shimada A. et al. Urinary trypsin inhibitor and inflammation. *Mol Pharmacol*. 2005; 67: 673–680.
12. Ru J.Y., Xu H.D., Shi D. et al. Blockade of NF- κ B and MAPK pathways by ulinastatin attenuates wear particle-stimulated osteoclast differentiation *in vitro* and *in vivo*. *Biosci Rep*. 2016; 36: e00399.
13. Han D., Shang W., Wang G. et al. Ulinastatin- and thymosin α 1-based immunomodulatory strategy for sepsis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2015; 29: 377–382.
14. Liu D., Yu Z., Yin J. et al. Effect of ulinastatin combined with thymosin alpha1 on sepsis: A systematic review and meta-analysis of Chinese and Indian patients. *J Crit Care*. 2017; 39: 285–287.
15. Feng Z., Shi Q., Fan Y. et al. Ulinastatin and/ or thymosin α 1 for severe sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 80: 335–340.
16. Wang F.Y., Fang B., Qiang X.H. et al. The efficacy and immunomodulatory effects of ulinastatin and thymosin α 1 for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 9508493.
17. Fan H., Zhao Y., Zhu J.H. Ulinastatin and thymosin α 1 therapy in adult patients with severe sepsis: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Iran J Public Health*. 2016; 45: 1234–1235.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Абдурахманов М.М. – редактирование и утверждение окончательного текста статьи.

Хайтов Д.Х. – информации и обработка литературных данных.

Эшонов О.Ш. – концепция и дизайн исследования.

Умедов Х.А. – информации и обработка литературных данных.

Абдурахманов З.М. – подготовка первого варианта статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Комиссией по биомедицинской этике Бухарского государственного медицинского института. Перед началом исследования все пациенты подтвердили согласие на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 18.12.2025

Одобрена: 10.01.2026

Принята к публикации: 26.01.2026

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ингибитор протеаз – улинастатин в комплексной терапии тяжелого абдоминального сепсиса: снижение воспалительного ответа и 28-дневной смертности / М.М. Абдурахманов, Д.Х. Хайтов, О.Ш. Эшонов, Х.А. Умедов, З.М. Абдурахманов // Пермский медицинский журнал. – 2026. – Т. 43, № 1. – С. 67–75. DOI: 10.17816/pmj43167-75

Please cite this article in English as: Abdurakhmanov M.M., Khaitov D.Kh., Eshonov O.Sh., Umedov Kh.A., Abdurakhmanov Z.M. The role of the protease inhibitor ulinastatin in the comprehensive treatment of severe abdominal sepsis: reduction of inflammatory response and 28-day mortality. *Perm Medical Journal*, 2026, vol. 43, no. 1, pp. 67-75. DOI: 10.17816/pmj43167-75