

# Перші результати міжнародного багаточентрового клінічного дослідження RheoSTAT-CP0620 щодо ефективності та безпеки інфузійного розчину Реосорбілакт® у комплексній терапії сепсису

В.Х. Шаріпова<sup>1</sup>, С. Берідзе<sup>2</sup>, О.О. Підмурняк<sup>3</sup>, Н.А. Шаназаров<sup>4</sup>, Ю.Ю. Кобеляцький<sup>5</sup>, В.І. Кошля<sup>6</sup>, С.Б. Пєєв<sup>7</sup>, Н. Бабунашвілі<sup>8</sup>, В. Кожокару<sup>9</sup>, А. Бєлий<sup>10</sup>, О.Є. Каніковський<sup>11</sup>, І. Пирцак<sup>12</sup>

1. Республіканський науковий центр екстреної медичної допомоги, м. Ташкент, Узбекистан
2. JSC EVEX Medical Corporation / Батумський державний університет ім. Шота Руставелі, Грузія
3. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова / Хмельницька обласна лікарня, Україна
4. Лікарня Медичного центру Управління справами президента Республіки Казахстан, м. Нур-Султан, Казахстан
5. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна
6. ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна
7. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна
8. JSC EVEX/LTD – Кутаїська лікарня швидкої допомоги, м. Кутаїсі, Грузія
9. Республіканська клінічна лікарня, м. Кишинів, Молдова
10. Інститут швидкої допомоги, м. Кишинів, Молдова
11. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна
12. Муніципальна клінічна лікарня «Sfânta Treime», м. Кишинів, Молдова

Конфлікт інтересів: відсутній

**РЕЗЮМЕ.** Сепсис залишається поширеним і життєзагрозливим патологічним станом, госпітальна смертність за якого перевищує 30 %. Важливою складовою лікування сепсису є інфузійна терапія. Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку багатокомпонентного інфузійного розчину Реосорбілакт у терапії пацієнтів із сепсисом. У міжнародному багаточентровому рандомізованому дослідженні RheoSTAT-CP0620 узяли участь 180 пацієнтів віком від 18 до 60 років із діагнозом сепсису. Пацієнти отримували терапію препаратом Реосорбілакт у дозуванні відповідно до інструкції для медичного застосування. Первинним показником ефективності терапії вважалася зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день терапії. Як вторинні показники розглядалися зміни оцінки за шкалами APACHE II, SAPS II та MODS, а також зміна маркерів ендогенної інтоксикації на 3-й день терапії. Безпека препарату оцінювалася за допомогою аналізу небажаних явищ і життєво важливих показників через 3 дні терапії. На 3-й день лікування препаратом Реосорбілакт було зафіксовано статистично значущі зміни оцінки за шкалами SOFA (на  $2,01 \pm 1,37$  бала), APACHE II (на  $4,24 \pm 3,76$  бала), SAPS II (на  $3,40 \pm 5,30$  бала) та MODS (на  $1,37 \pm 1,37$  бала). Крім того, було виявлено статистично значуще покращення маркерів ендогенної інтоксикації (концентрації сечовини, креатиніну та загального білірубину, кількості лейкоцитів і розрахункових індексів інтоксикації) на 3-й день лікування. Більшість небажаних явищ (71,74 %) були легкими. Жодне з небажаних явищ не було пов'язане з досліджуваним препаратом і не призвело до вибування пацієнта з дослідження. Згідно з отриманими результатами, Реосорбілакт є ефективним і безпечним препаратом для лікування пацієнтів із сепсисом. Дослідження RheoSTAT-CP0620 обґрунтовує доцільність включення препарату Реосорбілакт у рутинні алгоритми лікування пацієнтів із сепсисом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сепсис, інфузійна терапія, Реосорбілакт, інтоксикація, поліорганна недостатність.

## The first data on international multicenter clinical study RheoSTAT-CP0620 on the efficacy and safety of Rheosorbilact® infusion in therapy of sepsis

V.Kh. Sharipova<sup>1</sup>, S. Beridze<sup>2</sup>, O.O. Pidmurniak<sup>3</sup>, N.A. Shanazarov<sup>4</sup>, Yu.Yu. Kobeliatskiy<sup>5</sup>, V.I. Koshlya<sup>6</sup>, S.B. Peev<sup>7</sup>, N. Babunashvili<sup>8</sup>, V. Cojocar<sup>9</sup>, A. Bely<sup>10</sup>, O.Ye. Kanikovskiy<sup>11</sup>, I. Pyrtsak<sup>12</sup>

1. Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid, Tashkent, Uzbekistan
2. JSC EVEX Medical Corporation / Batumi State University named after Shota Rustaveli, Georgia
3. Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrogov / Khmelnytskyi Regional Hospital, Ukraine
4. Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan
5. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
6. SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine
7. SI "Institute of General and Urgent Surgery named after V.T. Zaitsev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine
8. JSC EVEX/LTD – Kutaisi Emergency Referral Hospital, Kutaisi, Georgia
9. Republican Clinical Hospital, Chisinau, Moldova
10. Institute of Ambulance, Chisinau, Moldova
11. Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrogov, Vinnytsia, Ukraine
12. Municipal Clinical Hospital "Sfânta Treime", Chisinau, Moldova

**Conflict of interest:** none

**ABSTRACT.** Sepsis stays a common and life-threatening pathological condition; hospital mortality in patients with sepsis exceeds 30 %. Fluid resuscitation is an important component of sepsis treatment. The purpose of this work was to evaluate the efficacy and safety of the multicomponent infusion solution Rheosorbilact in the treatment of patients with sepsis. The international multicenter randomized study RheoSTAT-CP0620 included 180 patients aged 18 to 60 years diagnosed with sepsis. Patients received Rheosorbilact therapy in dosage according to the package insert. A change in the SOFA score on day 3 of treatment was considered to be the primary endpoint. Changes in APACHE II, SAPS II, and MODS scores, as well as changes in endogenous intoxication markers on day 3 of treatment, were considered the secondary endpoints. The safety of the drug was assessed by analysis of adverse events and vital signs after 3 days of therapy. On day 3 of Rheosorbilact treatment, statistically significant changes in SOFA (by 2.01±1.37 points), APACHE II (by 4.24±3.76 points), SAPS II (by 3.40±5.30 points), and MODS (by 1.37±1.37 points) scales were recorded. In addition, there was a statistically significant improvement in markers of endogenous intoxication (urea, creatinine and total bilirubin concentrations, leukocyte counts, and calculated intoxication indices) on day 3 of treatment. The majority of adverse events (71.74 %) were mild. None of the adverse events were related to the study drug and did not result in the patient's withdrawal from the study. According to the results of RheoSTAT-CP0620, Rheosorbilact is an effective and safe drug for the treatment of patients with sepsis. It is advisable to include Rheosorbilact in routine treatment algorithms for patients with sepsis.

**KEY WORDS:** sepsis, infusion therapy, Rheosorbilact, intoxication, multiorgan failure.

## Первые результаты международного многоцентрового клинического исследования RheoSTAT-CP0620 по эффективности и безопасности инфузионного раствора Реосорбилакт® в комплексной терапии сепсиса

V.X. Шарипова<sup>1</sup>, С. Беридзе<sup>2</sup>, А.А. Пидмурняк<sup>3</sup>, Н.А. Шаназаров<sup>4</sup>, Ю.Ю. Кобеляцкий<sup>5</sup>, В.И. Кошля<sup>6</sup>, С.Б. Пеев<sup>7</sup>, Н. Бабунашвили<sup>8</sup>, В. Кожокару<sup>9</sup>, А. Белый<sup>10</sup>, О.Е. Каниковский<sup>11</sup>, И. Пырцак<sup>12</sup>

1. Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Узбекистан
2. JSC EVEX Medical Corporation / Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Грузия
3. Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова / Хмельницкая областная больница, Украина
4. Больница Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Казахстан
5. Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина
6. ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина
7. ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков, Украина
8. JSC EVEX/LTD – Кутаиская больница скорой помощи, г. Кутаиси, Грузия
9. Республиканская клиническая больница, г. Кишинев, Молдова
10. Институт скорой помощи, г. Кишинев, Молдова
11. Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина
12. Муниципальная клиническая больница «Sfânta Treime», г. Кишинев, Молдова

**Конфликт интересов:** отсутствует

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-2-11-20

**РЕЗЮМЕ.** Сепсис остається розповсюдженим і життєзагрожаючим патологічним станом, госпітальна смертність при якому перевищує 30 %. Важливою складовою лікування сепсису є інфузійна терапія. Метою даної роботи стала оцінка ефективності та безпеки полікомпонентного інфузійного розчину Реосорбілакт в терапії пацієнтів з сепсисом. В міжнародному багатокентровому рандомізованому дослідженні RheoSTAT-CP0620 взяли участь 180 пацієнтів в віці від 18 до 60 років з діагнозом сепсису. Пацієнти отримували терапію препаратом Реосорбілакт в дозуванні згідно інструкції для медичного використання. Первинним показателем ефективності терапії вважалося змінення оцінки за шкалою SOFA на 3-й день терапії. Як вторинні показателі розглядалися змінення оцінки за шкалами APACHE II, SAPS II та MODS, а також змінення маркерів ендогенної інтоксикації на 3-й день терапії. Безпека препарату оцінювалася за допомогою аналізу нежелательних явищ та життєво важливих показателів через 3 дні терапії. На 3-й день лікування препаратом Реосорбілакт було зафіксовано статистично значимі змінення оцінки за шкалами SOFA (на  $2,01 \pm 1,37$  балла), APACHE II (на  $4,24 \pm 3,76$  балла), SAPS II (на  $3,40 \pm 5,30$  балла) та MODS (на  $1,37 \pm 1,37$  балла). Крім того, було виявлено статистично значиме поліпшення маркерів ендогенної інтоксикації (концентрації мочевины, креатиніну та загального білірубіну, кількості лейкоцитів та розрахункових індексів інтоксикації) на 3-й день лікування. Більшість нежелательних явищ (71,74 %) були легкими. Ні одне з нежелательних явищ не було пов'язано з досліджуванним препаратом і не привело до вибуття пацієнта з дослідження. Згідно отриманих в дослідженні RheoSTAT-CP0620 результатів, Реосорбілакт є ефективним та безпечним препаратом для лікування пацієнтів з сепсисом. Цілесобразним є включення препарату Реосорбілакт в рутинні алгоритми лікування пацієнтів з сепсисом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сепсис, інфузійна терапія, Реосорбілакт, інтоксикація, поліорганна недостаточність.

### Введення

Сепсис остається розповсюдженим і життєзагрожаючим патологічним станом. Щороку сепсис діагностується приблизно у 19 млн осіб [5, 6]. Значительную распространенность сепсису в наше время, вероятно, можно объяснить ростом распространенности хронических заболеваний в стареющей популяции, увеличением антибиотикорезистентности, а также повышением частоты проведения инвазивных процедур. Несмотря на значительное усовершенствование медицинской помощи больным в критическом состоянии, госпитальная смертность в случае сепсису превышает 30 % [2-4].

В соответствии с III Международным консенсусом по определению сепсису и септического шока (2016), сепсис – это жизнеугрожающая дисфункция органов, вызванная дисрегуляторным ответом организма-хозяина на инфекцию. Дисфункцию органов считают угрожающей жизни на основании повышения оценки по шкале SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) на  $\geq 2$  балла [3]. Раннее распознавание и быстрое предоставление медицинской помощи при сепсисе уменьшают заболеваемость и смертность.

Современная концепция лечения сепсису предусматривает выполнение определенных процедур в определенное время. В частности, после проверки состояния дыхательных путей и стабилизации дыхания пациентам проводятся инфузионная терапия (ИТ), антибиотикотерапия, определение лактата и посев культур бактерий [10-13].

Со времен изобретения инфузионных растворов продолжаются дискуссии касательно того, какой именно раствор является оптимальным для пациентов с инфекционными процессами, пребывающих в тяжелом состоянии [36]. Идеальный для применения при сепсисе инфузионный препарат должен увеличивать внутрисосудистый объем без накопления в тканях, иметь подобный плазме химический состав, улучшать последствия лечения и быть экономически

целесообразным. Не каждому раствору для инфузий присущи все перечисленные свойства, поэтому вопрос оптимальной ИТ при сепсисе до сих пор остро стоит перед врачами-клиницистами.

Монокомпонентные растворы не дают возможности реализовать все задачи ИТ при сепсисе, основой современной ИТ выступают поликомпонентные инфузионные препараты. В связи с актуальностью этого вопроса и отсутствием однозначно признанного оптимального инфузионного раствора целью этой работы стало изучение ИТ при сепсисе на основе данных литературы и анализа результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) IV фазы RheoSTAT-CP0620. Это многоцентровое РКИ было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата полифункционального действия Реосорбілакт, в состав которого входят сорбитол (60 г), натрия лактат (19 г), натрия хлорид (6 г), кальция хлорид (0,1 г), калия хлорид (0,3 г), магния хлорид (0,2 г) и вода для инъекций (до 1 л). Осмолярность препарата – 891 мОсм/л, pH – 6,0-7,6.

В ходе исследования у пациентов с сепсисом, получавших терапию препаратом Реосорбілакт, оценивали динамику баллов по интегральным шкалам SOFA, MODS (Multiple Organ Dysfunction), APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) путем сравнения изначального показателя и показателя на 3-й день лечения; жизненно важные показатели (температура тела, частота сердечных сокращений – ЧСС, систолическое и диастолическое артериальное давление – АД, частота дыхания); динамика изменений показателей клинического и биохимического анализа крови, а также газового состава крови.

### Материалы и методы

Был проведен электронный поиск в англоязычных источниках базы данных PubMed за последние 20 лет по ключевым словам «sepsis», «septic shock», «fluid

## ОРИГИНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

resuscitation», «sepsis resuscitation», «infusion». Также был проанализирован обзор результатов международного многоцентрового открытого РКИ IV фазы со слепой оценкой конечных точек эффективности RheoSTAT-CP0620 на основании отчета, предоставленного компанией «Юрия-Фарм». Это исследование, которое длилось с 07.10.2017 по 11.12.2019, осуществлялось контрактной исследовательской организацией в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (ICH GCP), этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и национальными стандартами.

В РКИ RheoSTAT были включены 629 пациентов с сепсисом, перитонитом, ожоговой болезнью и пневмонией, которые лечились в 37 клинических центрах 6 стран. В субисследовании RheoSTAT-CP0620 sepsis принимали участие 180 пациентов из 12 клинических центров 5 стран – Украины, Молдовы, Грузии, Узбекистана и Казахстана. В это субисследование включали госпитализированных взрослых обоих полов с верифицированным диагнозом сепсиса, установленным не более чем за 24 часа до скрининга, которые соответствовали критериям.

**Критерии включения:** возраст 18-60 лет; установленный по критериям ACCP/SCCM диагноз «сепсис»; время от момента установления диагноза «сепсис» до визита скрининга – не более 24 часов; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; исходная оценка по шкале SOFA  $\geq 2$  балла.

В исследование были включены 180 пациентов, 89 из которых были рандомизированы в группу препарата Реосорбилакт. Анализ данных выполнялся в нескольких популяциях: 1) популяция всех включенных в исследование пациентов (intent-to-treat, ITT), то есть всех рандомизированных пациентов, которым была назначена хотя бы одна инфузия и у которых имели место данные относительно балла SOFA как до, так и после проведения этой инфузии (79/89 лиц; 88,76 %); 2) популяция по протоколу (per protocol, PP), которая включала всех рандомизированных пациентов, завершивших участие в исследовании согласно протоколу (закончили назначенный период лечения и наблюдения без существенных отклонений от протокола исследования) (74/89 лиц; 83,15 %); 3) популяция безопасности (safety), включавшая всех рандомизированных пациентов, которым

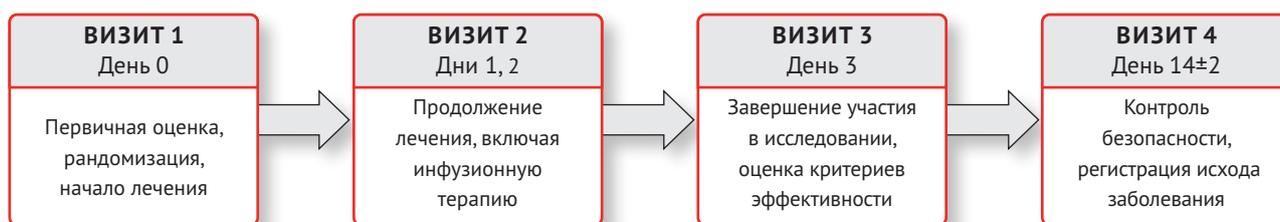


Рис. 1. Дизайн исследования RheoSTAT-CP0620

Табл. 1. Критерии оценки эффективности и безопасности в исследовании RheoSTAT-CP0620

Оценка эффективности проводилась путем сравнения начальных показателей во время госпитализации и показателей на 3-й день терапии

**Основной параметр:**

изменение общего балла по шкале SOFA

**Вторичные параметры:**

• Изменение общего балла по шкалам APACHE II, SAPS II и MODS  
• Оценка эндогенной интоксикации на основании:

- 1) биохимических маркеров: концентрации в сыворотке крови глюкозы, лактата, пирувата, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, гамма-глутамилтранспептидазы, веществ средней и низкой молекулярной массы и среднемoleкулярных олигопептидов, альбуминовой фракции, общей и эффективной концентрации альбумина, индекса токсичности и связывающей способности альбумина, уровня прокальцитонина;
- 2) иммунологических критериев: количественное содержание лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов с расчетом лейкоцитарного, ядерного и гематологического индексов интоксикации (ИИ), соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, концентрация С-реактивного белка, иммуноглобулинов, интерлейкинов 1 и 2, компонентов комплемента 3 и 4;
- 3) клинических признаков (адинамия, апатия, слабость, нарушения памяти и сна, раздражительность, анорексия), параметров электрокардиограммы, показателей центральной гемодинамики и оценки сознания по шкале Глазго

**Оценка безопасности**

- Общая частота нежелательных явлений (НЯ)
- Частота серьезных НЯ
- Частота НЯ, связанных с использованием исследуемого препарата
- Частота НЯ, которые привели к выбыванию пациента из исследования
- Частота НЯ, раньше не описанных в инструкции по использованию исследуемого препарата
- Частота возникновения полиорганной недостаточности
- Общее выживание пациентов (%) во время дальнейшего наблюдения (день 14±2)

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

была проведена хотя бы одна инфузия и которые совершили хотя бы один визит по оценке параметров безопасности (89 лиц; 100 %). Основной популяцией для оценки первичного параметра эффективности выступала популяция ИТТ.

Участники основной группы (n=89) в течение 3 дней получали инфузионный раствор Реосорбилакт путем внутривенной инфузии в дозе 200-400 мл/сут согласно инструкции по медицинскому применению препарата. На 3-й день у них оценивали критерии эффективности, через 14±2 дня контролировали безопасность и последствия болезни (рис. 1).

Следует отметить тщательную и объективную оценку эффективности и безопасности исследуемого препарата, которая осуществлялась на основании многочисленных оценочных шкал и клинико-лабораторных показателей, представленных в таблице 1.

### Результаты и их обсуждение

В течение длительного времени краеугольным камнем лечения сепсиса считалась агрессивная и многообъемная ИТ [11]. Этот подход базировался на теории, что септический шок являет собой форму гиповолемического шока, а значит, характеризуется гипоперфузией тканей [14]. Однако выяснилось, что агрессивная многообъемная ИТ неминуемо приводит к массивной перегрузке жидкостью. Опасности этого подхода были четко продемонстрированы в трех крупных многоцентровых РКИ – ProCESS, ARISE и ProMISe [26, 27], однако, к сожалению, подобная тактика и далее используется в медицинских учреждениях. Современные экспериментальные, наблюдательные, рандомизированные клинические исследования свидетельствуют о том, что малообъемная ИТ обеспечивает лучшие клинические результаты [14-17].

Рекомендации Surviving Sepsis Campaign (кампания «Выживание при сепсисе») предусматривают быстрое введение по меньшей мере 30 мл/кг кристаллоидного раствора при гипотензии либо содержании лактата  $\geq 4$  ммоль/л, однако, хотя рекомендация имеет статус сильной, качество ее доказательной базы низкое, поскольку это указание основывается преимущественно на экспертном мнении [11].

Тактика назначения 30 мл инфузионного раствора на 1 кг массы тела имеет несколько весомых недостатков. Прежде всего в рекомендациях не указано, какой показатель массы тела следует использовать для расчетов: реальный, рассчитанный или идеальный для конкретного роста. Например, если использовать показатель реального веса, то пациенту весом 150 кг нужно ввести жидкостный болюс объемом 4500 мл, что сопровождается высоким риском ассоциированных с гипervолемией осложнений и смертности, особенно при наличии сердечной или почечной недостаточности [20]. Кроме того, в условиях лечения септического шока редко есть возможность абсолютно точно определить рост и вес пациента [28-30]. Следует отметить, что стандартный подход введения 30 мл жидкости на 1 кг массы тела противоречит современной парадигме максимальной индивидуализации любого лечения, в том числе ИТ [27, 31].

Таким образом, идея многообъемной ИТ основывается на неправильном понимании патофизиологии сепсиса. В этой концепции центральным звеном патогенеза болезни считается гипоперфузия. Типичные признаки септического шока (повышение концентрации лактата в крови,

олигурия, печеночная дисфункция и расстройства личности) трактовались как последствия гипоперфузии соответствующих органов, а агрессивная ИТ была призвана резко повысить сердечный выброс, устранив эту гипоперфузию. Сейчас известно, что такая концепция является чрезмерно упрощенной и неточной. Появляется все больше доказательств того, что мозговая, сердечная, почечная и печеночная дисфункция при сепсисе преимущественно обусловлена биоэнергетической недостаточностью, а не микроциркуляторной дисфункцией и нарушенной перфузией. Это подтверждается тем, что у пациентов с сепсисом кривая Франка – Старлинга сердце слабо реагирует на жидкостную нагрузку [20]. У пациентов с септическим шоком агрессивная ИТ приводит к минимальному повышению конечно-диастолического и ударного объемов, но при этом резко повышает давление в левом предсердии с дальнейшим развитием отека легких и в правом предсердии с дальнейшим увеличением давления в венах печени и почек, а значит, развитием недостаточности этих органов [32]. Вследствие роста гидростатического давления в легочных сосудах и венах печени и почек усиливается освобождение натрийуретических пептидов, а жидкость перемещается в интерстициальное пространство, провоцируя отек тканей. Последний, в свою очередь, приводит к нарушению микроархитектуры тканей, препятствует капиллярному кровотоку и лимфооттоку, нарушает межклеточное взаимодействие и замедляет диффузию кислорода и метаболитов [33, 34]. Спектр осложнений многообъемной ИТ включает нарушение сознания, отек мозга и легких, плевральный экссудат, нарушение сократимости миокарда, уменьшения скорости клубочковой фильтрации, уремию, ухудшение функции печени и моторной функции кишечника, асцит [20]. Малообъемная ИТ позволяет избежать перечисленных осложнений и улучшить последствия для пациента [35].

В течение последних десятилетий основой ИТ является использование поликомпонентных инфузионных препаратов. Среди сорбитолосодержащих средств стоит отметить комплексный инфузионный препарат полифункционального действия Реосорбилакт («Юрия-Фарм», Украина). Кроме сорбитола, он содержит другие важные электролиты, а именно калий, кальций и магний. Содержание хлоридов в Реосорбилакте составляет лишь 112,7 ммоль/л, что уменьшает риск гиперхлоремического ацидоза. Важной составляющей этого инфузионного раствора является натрия лактат, обеспечивающий ошелачивающее действие, корректируя метаболический ацидоз, который часто усложняет тяжелые инфекции, сепсис, перитонит, почечную непроходимость, печеночную недостаточность, ожоги, шок, хроническую гипоксию и т. п. Реосорбилакт благоприятно влияет на работу сердца, регенерацию тканей и дыхательную функцию крови, стимулирует функции системы мононуклеарных фагоцитов, имеет дезинтоксикационное действие, усиливает диурез, улучшает функционирование почек и печени. Успешный опыт применения Реосорбилакта для дезинтоксикации и нормализации реологических свойств крови у пациентов с такими тяжелыми гнойно-воспалительными болезнями, как перитонит [33], деструктивный панкреатит [34], синдром диабетической стопы [35], позволяет предполагать улучшения клинических последствий в случае сепсиса.

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

В целом наличие в составе Реосорбилакта сорбитола и натрия лактата, которые способны потенцировать дезинтоксикационные свойства друг друга, а также корректировать кислотно-щелочное состояние и водно-электролитный баланс, ставит этот препарат в один ряд с наиболее востребованными дезинтоксикационными средствами [37].

По клинической характеристике популяции исследования, средний возраст пациентов промежуточного исследования RheoSTAT-CP0620 sepsis равнялся  $40,42 \pm 13,28$  года. Мужчины составляли 69,66 % группы. Большинство участников не курили (69,66 %) и не употребляли алкоголь (74,16 %). Сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 27/89 (30,3 %) пациентов группы Реосорбилакта. Самое большое количество случаев принадлежит классам «Инфекции и инвазия» (7,9 %), «Расстройства со стороны сердца» (6,7 %), «Расстройства со стороны сосудов» (5,6 %).

Анализ динамики оценки по проанализированным шкалам подтвердил благоприятные изменения на фоне использования Реосорбилакта (рис. 2, 3; табл. 2).

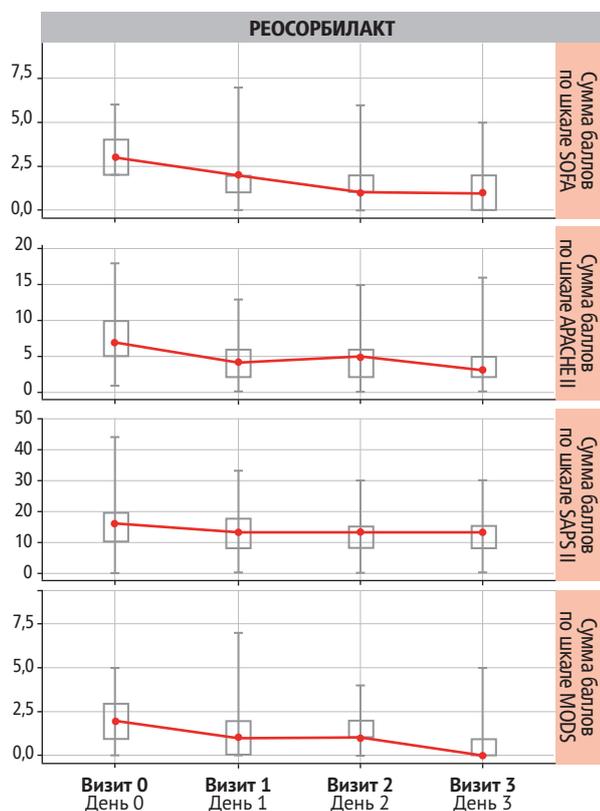


Рис. 2. Динамика оценок по шкалам SOFA, APACHE II, SAPS II и MODS в популяции ITT

### Изменение общего балла по шкале SOFA на 3-й день в сравнении с исходным значением

#### Популяция ITT

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале SOFA составило  $3,08 \pm 1,10$  балла, а на 3-й день –  $1,08 \pm 1,16$  балла (рис. 2). Итак, среднее изменение оценки по шкале SOFA на 3-й день лечения в сравнении с исходным уровнем составляло  $2,01 \pm 1,37$  балла (табл. 2).

В ходе проведения дополнительного анализа было выявлено, что изменения среднего значения по шкале SOFA на 3-й день у пациентов, которые получали Реосорбилакт, были статистически значимыми по сравнению со значениями при поступлении ( $p < 0,001$ ).

#### Популяция PP

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале SOFA составило  $3,04 \pm 1,07$  балла, а на 3-й день –  $1,03 \pm 1,11$  балла (рис. 3). Итак, среднее изменение оценки по шкале SOFA на 3-й день лечения по сравнению с исходным уровнем составляло  $2,03 \pm 1,36$  балла (табл. 2).

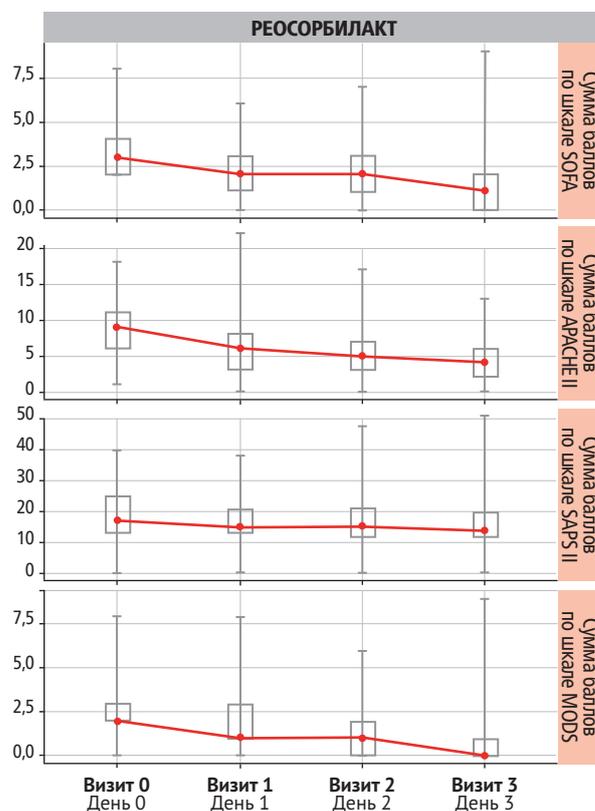


Рис. 3. Динамика оценок по шкалам SOFA, APACHE II, SAPS II и MODS в популяции PP

Табл. 2. Изменения балльной оценки по всем примененным шкалам

Показатель	Исходный уровень	Уровень на 3-й день лечения	Среднее изменение	p
Оценка по шкале SOFA	$3,08 \pm 1,10$	$1,08 \pm 1,16$	$2,01 \pm 1,37$	<0,001
Оценка по шкале APACHE II	$7,57 \pm 3,72$	$3,36 \pm 2,79$	$4,24 \pm 3,76$	<0,001
Оценка по шкале SAPS II	$15,62 \pm 7,20$	$12,42 \pm 5,16$	$3,40 \pm 5,30$	<0,001
Оценка по шкале MODS	$2,08 \pm 1,20$	$0,73 \pm 1,19$	$1,37 \pm 1,37$	<0,001

## ОРИГИНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Изменение общего балла по шкале APACHE II на 3-й день в сравнении с исходным значением

#### Популяция ITT

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале APACHE II составило  $7,57 \pm 3,72$  балла, а на 3-й день –  $3,36 \pm 2,79$  балла (рис. 2). Среднее изменение оценки по шкале APACHE II через 3 дня лечения составляло  $4,24 \pm 3,76$  балла (табл. 2).

В ходе проведения дополнительного анализа было выявлено, что изменения среднего значения по шкале APACHE II на 3-й день у пациентов, которые получали Реосорбилакт, были статистически значимыми по сравнению со значениями при поступлении ( $p < 0,001$ ).

#### Популяция PP

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале APACHE II составило  $7,30 \pm 3,66$  бала, а на 3-й день лечения –  $3,36 \pm 2,79$  балла (рис. 3). Среднее изменение оценки составило  $4,26 \pm 3,66$  бала.

### Среднее изменение оценки по шкале SAPS II на 3-й день в сравнении с исходным значением

#### Популяция ITT

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале SAPS II составило  $15,62 \pm 7,20$  балла, а на 3-й день лечения –  $12,42 \pm 5,16$  балла (рис. 2). Среднее

изменение оценки по шкале SAPS II на 3-й день в сравнении с исходным показателем равнялось  $3,40 \pm 5,30$  балла (табл. 2).

В ходе проведения дополнительного анализа было выявлено, что изменения среднего значения по шкале SAPS II на 3-й день у пациентов, которые получали Реосорбилакт, были статистически значимыми по сравнению со значениями при поступлении ( $p < 0,001$ ).

#### Популяция PP

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале SAPS II составило  $15,20 \pm 7,10$  балла, а на 3-й день лечения –  $12,26 \pm 5,16$  балла (рис. 3). Итак, среднее изменение оценки по шкале SAPS II составило  $3,15 \pm 5,16$  бала.

### Изменение общего балла по шкале MODS на 3-й день в сравнении с исходным значением

#### Популяция ITT

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале MODS составило  $2,08 \pm 1,20$  балла, а на 3-й день лечения –  $0,73 \pm 1,19$  балла (рис. 2). Среднее изменение оценки по шкале MODS на 3-й день в сравнении с исходным уровнем составило  $1,37 \pm 1,37$  балла (табл. 2).

В ходе проведения дополнительного анализа было выявлено, что изменения среднего значения по шкале MODS

**Табл. 3.** Параметры оценки эффективности Реосорбилакта до и после проведенной терапии

Показатели, единицы	Исходные			На 3-й день			P
	N	Me	МКД	N	Me	МКД	
<i>Сумма баллов по шкале</i>							
SOFA	79	2	2-4	78	1	0-2	<0,001
APACHE II	79	7	5-10	78	3	2-5	<0,001
SAPS II	79	16	10-19,5	78	13	8-15	<0,001
MODS	79	2	1-3	78	0	0-1	<0,001
Температура тела, °C	79	38,2	37,0-38,7	78	36,8	36,7-37,3	<0,001
ЧСС, уд/мин	79	96	82-106	78	80	74,25-88	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	79	120	110-130	78	120	115-130	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79	70	60-80	78	80	70-80	<0,001
Частота дыхания за 1 мин	79	20	18-22	78	18	16-20	<0,001
Мочевина, ммоль/л	79	5,24	3,85-7,75	78	4,5	3,70-6,20	0,029
Креатинин, мкмоль/л	79	90	69,67-112,50	78	76,28	60,00-94,28	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	79	13,8	10,01-28,40	78	10,4	8,10-13,70	<0,001
АлАТ, МЕ/л	79	25,0	12,25-38,85	78	24,5	9,48-36,60	0,194
АсАТ, МЕ/л	79	26,5	13,10-48,62	78	29,0	12,32-36,98	0,363
Альбуминовая фракция, %	14	52,65	42,00-57,98	14	54,65	49,10-57,65	0,327
С-реактивный протеин, мг/л	73	32,7	17,50-176,00	71	24,0	9,65-96,00	<0,001
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	74	301,5	197,25-406,25	70	235,75	180,50-312,50	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	79	225	188,75-292,00	76	242,5	199,50-292,50	0,255
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	79	14,5	11,00-17,10	77	8,8	7,09-10,80	<0,001
Ядерный ИИ	47	0,19	0,10-0,42	46	0,09	0,04-0,15	<0,001
Лейкоцитарный ИИ	40	5,12	3,53-9,35	44	2,35	1,33-4,22	<0,001
Гематологический ИИ	40	5,29	3,55-7,23	44	4,0	2,54-5,25	0,002
Индекс нейтрофилы/лимфоциты	48	7,28	4,88-11,00	46	5,33	3,37-8,45	0,014
Избыток оснований, ммоль/л	67	-0,50	-3,75-2,10	66	-1,20	-0,75-2,58	<0,001
Стандартный бикарбонат, ммоль/л	63	23,8	20,75-25,30	62	24,3	23,25-26,35	0,013

Примечания: данные из отчета о результатах РКИ RheoSTAT-CP0620, предоставленного компанией «Юрия-Фарм»; n – количество наблюдений; Me [МКД] – медиана [межквартильный диапазон].

## ОРИГИНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

на 3-й день у пациентов, которые получали Реосорбилакт, были статистически значимыми по сравнению со значениями при поступлении ( $p < 0,001$ ).

### Популяция PP

При поступлении среднее значение ( $\pm$  стандартное отклонение) по шкале MODS составило  $2,05 \pm 1,20$  балла. На 3-й день лечения этот показатель составил  $0,73 \pm 1,19$  балла (рис. 3). Итак, среднее изменение оценки по шкале MODS равнялось  $1,36 \pm 1,41$  балла.

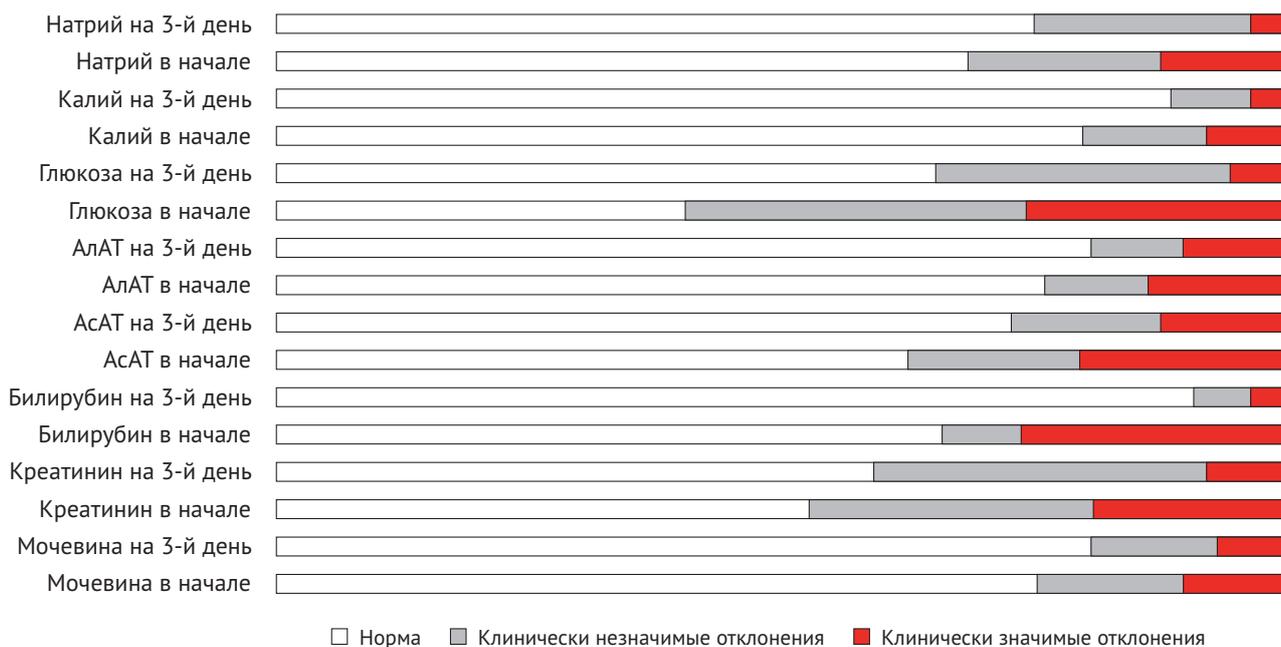
Дополнительный анализ изменений изученных параметров на 3-й день лечения по сравнению с исходным уровнем выявил, что на фоне использования Реосорбилакта наблюдалось не только статистически достоверное снижение выраженности полиорганной недостаточности и тяжести состояния по всем примененным шкалам (SOFA, APACHE II, SAPS II, MODS II), а и снижение выраженности эндогенной интоксикации в соответствии с изученными биохимическими и иммунологическими показателями, а также улучшение клинических параметров (снижение средней температуры тела и ЧСС, повышение показателей систолического и диастолического АД, снижение частоты дыхания) (табл. 3).

Следует отметить, что уже на 3-й день терапии Реосорбилактом было выявлено снижение частоты отклонений лабораторных показателей функции элиминационных органов, уровней глюкозы и электролитов крови, в том числе и клинически значимых (рис. 4). В частности, наблюдалось уменьшение концентрации глюкозы (с  $6,70$  ( $5,60-8,45$ ) до  $5,50$  ( $4,80-6,20$ ) ммоль/л), лактата (с  $1,65$  ( $1,00-1,91$ ) до  $1,55$  ( $1,20-1,83$ ) ммоль/л), мочевины (с  $5,24$  ( $3,85-7,75$ ) до  $4,50$  ( $3,70-6,20$ ) ммоль/л;  $p < 0,001$ ), креатинина (с  $90,00$  ( $69,67-112,50$ ) до  $76,28$  ( $60,00-94,28$ ) ммоль/л;  $p < 0,001$ ), общего билирубина (с  $13,80$  ( $10,01-28,40$ ) до  $10,40$  ( $8,10-13,70$ ) мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). Концентрация АсАТ и АлАТ достоверно не изменилась.

У пациентов, которым вводился Реосорбилакт, было зафиксировано достоверное уменьшение количества лейкоцитов (с  $14,50$  ( $11,00-17,10$ ) до  $8,80$  ( $7,09-10,80$ )  $\times 10^9$ /л;  $p < 0,001$ ), лейкоцитарного ИИ (с  $5,12$  ( $3,53-9,35$ ) до  $2,35$  ( $1,33-4,22$ );  $p < 0,001$ ), ядерного ИИ (с  $0,19$  ( $0,10-0,42$ ) до  $0,09$  ( $0,04-0,15$ );  $p < 0,001$ ) и гематологического ИИ (с  $5,29$  ( $3,55-7,23$ ) до  $4,00$  ( $2,54-5,25$ );  $p = 0,002$ ). Снижился также показатель С-реактивного белка (с  $32,70$  ( $17,50-176,00$ ) до  $24,00$  ( $9,65-96,00$ ) мг/л;  $p < 0,001$ ). Зато выросли уровни иммуноглобулинов А (с  $2,81$  ( $1,63-4,03$ ) до  $2,89$  ( $1,89-4,18$ ) г/л), М (с  $0,99$  ( $0,60-1,14$ ) до  $1,10$  ( $0,79-1,30$ ) г/л) и G (с  $11,03$  ( $9,16-12,64$ ) до  $11,17$  ( $8,75-15,54$ ) г/л). Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам уменьшилось с  $7,28$  ( $4,88-11,00$ ) до  $5,33$  ( $3,37-8,45$ );  $p = 0,014$ . Это изменение является очень важным, поскольку, по данным литературы, соотношение отражает активность двух универсальных патогенетических механизмов – системного неспецифического воспаления и ответа иммунной системы [21, 22].

Анализ параметров газового состава крови выявил статистически достоверное повышение содержания стандартного бикарбоната (с  $23,23 \pm 3,47$  до  $24,11 \pm 5,51$  ммоль/л) и избытка оснований (с  $-1,01 \pm 4,31$  до  $1,44 \pm 3,37$  ммоль/л) после 3 дней введения Реосорбилакта, что свидетельствует о сильном ощелачивающем действии.

Средняя ЧСС при поступлении составила  $93,15 \pm 17,69$  уд./мин, а на 3-й день лечения – уже  $80,61 \pm 11,28$  уд./мин ( $p < 0,001$ ). Было зафиксировано небольшое, но достоверное повышение систолического (с  $120,00$  ( $110,00-130,00$ ) до  $120,00$  ( $115,00-130,00$ ) мм рт. ст.;  $p = 0,015$ ) и диастолического (с  $70,00$  ( $60,00-80,00$ ) до  $80,00$  ( $70,00-80,00$ ) мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ) АД. Эти изменения могут быть свидетельством улучшения работы сердечно-сосудистой системы, в частности увеличения сердечного выброса. Медиана температуры тела снизилась: с  $38,20$  ( $37,00-38,70$ ) до  $36,80$  ( $36,70-37,30$  °C ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о выраженном снижении



**Рис. 4.** Процент отклонений показателей функции элиминационных органов, глюкозы и электролитов крови до и после 3-дневного курса лечения Реосорбилактом

## ОРИГИНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

интоксикационного синдрома. Благоприятным признаком является и уменьшение частоты дыхания, что отразилось на фоне лечения Реосорбилаком: исходный показатель составил 20,00 (18,00-22,00) за 1 мин, а показатель на 3-й день лечения – 18,00 (16,00-20,00) за 1 мин ( $p < 0,001$ ).

За время исследования НЯ были зарегистрированы у 20 пациентов (22,47 %). Всего наблюдалось 46 НЯ, 33 из которых характеризовались легкой степенью тяжести. Ни одно НЯ, в том числе ни одно из двух зафиксированных серьезных НЯ, не было связано с использованием Реосорбилакта.

В целом результаты RheoSTAT-CP0620 сепсис свидетельствуют о том, что препарат Реосорбилакт эффективно обеспечивает улучшение состояния пациентов, уменьшая выраженность полиорганной недостаточности и эндогенной интоксикации в соответствии с большинством оцененных в исследовании показателей у пациентов с сепсисом.

### Выводы

В настоящее время вопрос выбора оптимальной инфузионной терапии при сепсисе остается открытым. Разные исследования показывают, что тактика агрессивной многообъемной инфузионной терапии уступает тактике малообъемной инфузионной терапии с использованием специальных полифункциональных многокомпонентных

инфузионных растворов. В частности, инфузионная терапия с помощью препарата Реосорбилакт (200-400 мл/сут в течение 3 дней) позволяет увеличить объем циркулирующей крови на фоне снижения общего объема инфузии, необходимой для достижения терапевтического эффекта. Это позволяет исключить риск чрезмерной гидратации и перегрузки жидкостью, что особенно важно для пациентов в критическом состоянии. Экзогенный лактат, входящий в состав Реосорбилакта, не влияет на уровень эндогенного лактата, что подтверждает высокий профиль безопасности препарата. Выявленные в исследовании побочные явления оказались не связанными с применением Реосорбилакта. Включение Реосорбилакта в комплекс интенсивной терапии способствовало уменьшению симптомов эндогенной интоксикации: снижению температуры, уменьшению ЧСС и количества лейкоцитов. Применение Реосорбилакта в течение первых 3 дней интенсивной терапии уменьшало вероятность развития метаболического ацидоза, обеспечивало рост показателей стандартного бикарбоната и избытка оснований. Следует отметить, что для достижения полученных в ходе исследования результатов терапии Реосорбилаком необходимо придерживаться способа применения указанного в инструкции: дозы, скорости и кратности введения. Исследование RheoSTAT-CP0620 обосновывает целесообразность применения препарата Реосорбилакт в комплексной терапии сепсиса.

### Литература/ References

1. De Backer D., Dorman T. Surviving sepsis guidelines: a continuous move toward better care of patients with sepsis. *JAMA*. 2017; 317: 807-8. doi: 10.1001/jama.2017.0059.
2. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med*. 2013; 41: 1167-74. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.
3. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
4. Stevenson E.K., Rubenstein A.R., Radin G.T., Wiener R.S., Walkley A.J. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit. Care Med*. 2014; 42: 625-31. doi: 10.1097/CCM.0000000000000026.
5. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 840-51. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
6. Adhikari N.K., Fowler R.A., Bhagwanjee S., Rubenfeld G.D. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010; 376: 1339-46. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60446-1.
7. Gupta S., Sakhuja A., Kumar G., McGrath E., Nanchal R.S., Kashani K.B. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest*. 2016; 150 (6): 1251-9.
8. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014; 5 (1): 4-11.
9. Nannan Panday R.S., Lammers E.M.J., Alam N., Nanayakkara P.W.B. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients. *Crit. Care*. 2019; 23 (1): 182. doi: 10.1186/s13054-019-2431-8.
10. Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C., Friedrich M.E., Iwashyna T.J., Phillips G.S., et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2017; 376 (23): 2235-2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058.
11. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (6): 925-928.
12. Bansal M., Farrugia A., Balboni S., et al. Relative survival benefit and morbidity with fluids in severe sepsis. *Curr. Drug Saf*. 2013; 8 (4): 236-45.
13. Sterling S.A., Miller W.R., Pryor J., et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med*. 2015; 43 (9): 1907-15.
14. Byrne L., Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: time to rewrite history? *Ann. Intensive Care*. 2017; 7: 4. doi: 10.1186/s13613-016-0231-8.
15. Maitland K., Kiguli S., Opoka R.O., Engoru C., Olupot-Olupot P., Akech S.O., et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364: 2483-95. doi: 10.1056/NEJMoa1101549.
16. Andrews B., Semler M.W., Muchemwa L., Kelly P., Lakhi S., Heimbarger D.C., et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 1233-40. doi: 10.1001/jama.2017.10913.
17. Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., Walley K.R., Russell J.A. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med*. 2011; 39: 259-65. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.
18. Dugar S., Choudhary C., Duggal A. Sepsis and septic shock: guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020; 87 (1): 53-64. doi: 10.3949/cjcm.87a.18143.
19. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bellomo R., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
20. Marik P.E., Byrne L., van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 ml per kg hoax. *J. Thorac. Dis*. 2020; 12 (Suppl. 1): S37-S47. doi: 10.21037/jtd.2019.12.84.
21. Ozyilmaz S., Akgul O., Uyarel H., Pusuroglu H., Gul M., Satilmisoglu M., et al. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev. Port. Cardiol*. 2017; 36 (4): 239-46. doi: 10.1016/j.repc.2016.09.014.
22. Balta S., Celik T., Mikhailidis D.P., Ozturk C., Demirkol S., Aparici M., et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2016; 22 (5): 405-11. doi: 10.1177/1076029615569568.
23. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med*. 2017; 45 (3): 486-552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
24. Dellinger R.P., Schorr C.A., Levy M.M. A users' guide to the 2016 surviving sepsis guidelines. *Crit. Care Med*. 2017; 45 (3): 381-385.
25. Avni T., Lador A., Lev S., Leibovici L., Paul M., Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0129305. doi: 10.1371/journal.pone.0129305.
26. Angus D.C., Barnato A.E., Bell D., Bellomo R., Chong C.-R., Coats T.J., et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 1549-60. doi: 10.1007/s00134-015-3822-1.
27. Vandervelden S., Malbrain M.L. Initial resuscitation from severe sepsis: one size does not fit all. *Anaesthesiol. Intensive Ther*. 2015; 47: s44-55. doi: 10.5603/AIT.a2015.0075.
28. Hendershot K.M., Robinson L., Roland J., Vaziri K., Rizzo A.G., Fakhry S.M. Estimated height, weight and body mass index: implications for research and patient safety. *J. Am. Coll. Surg*. 2006; 203: 887-93. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.018.
29. Maskin L.P., Attie S., Setten M., Rodriguez P.O., Bonelli L., Stryjowski M.E., et al. Accuracy of weight and height estimation in an intensive care unit. *Anaesth. Intensive Care*. 2010; 38: 930-4. doi: 10.1177/0310057X1003800519.
30. Bloomfield R., Steel E., MacLennan G., Noble D.W. Accuracy of weight and height estimation in an intensive care unit: implications for clinical practice and research. *Crit. Care Med*. 2006; 34: 2153-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000229145.04482.93.
31. van Haren F. Personalised fluid resuscitation in the ICU: still a fluid concept? *Crit. Care*. 2017; 21: 313. doi: 10.1186/s13054-017-1909-5.
32. Ognibene F.P., Parker M.M., Natanson C., Shelhamer J.H., Parrillo J.E. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest*. 1988; 93: 903-10. doi: 10.1378/chest.93.5.903.
33. Prowle J.R., Kirwan C.J., Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol*. 2014; 10: 37-47. doi: 10.1038/nrneph.2013.232.
34. Hilton A.K., Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis. *Crit. Care*. 2012; 16: 302. doi: 10.1186/cc11154.
35. Silversides J.A., Perner A., Malbrain M. Liberal versus restrictive fluid therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019; 45: 1440-2. doi: 10.1007/s00134-019-05713-y.
36. Awad S., Allison S.P., Lobo D.N. The history of 0.9 % saline. *Clin. Nutr. Edinb. Scottl*. 2008; 27: 179-88.
37. Кондрацкий Б., Новак В. Опыт применения в клинической практике комплексного инфузионного препарата Реосорбилакт. *Искусство лечения*. 2006; 1: 34-36.

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### **Шарипова Висолат Хамзаевна**

Главный научный сотрудник, заведующая отделом анестезиологии  
Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.  
Д-р мед. наук.

2, ул. Фархадская, г. Ташкент, 100081, Узбекистан.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2517-1183](https://orcid.org/0000-0003-2517-1183)

#### **Беридзе Софио**

Директор качества медицины и фармации Медицинской корпорации EVEX,  
заведующая отделом базовой медицины Батумского государственного  
университета им. Шота Руставели.

Д-р мед. наук, профессор.  
125, ул. Багратиони, г. Батуми, 6010, Грузия.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-7973-1153](https://orcid.org/0000-0001-7973-1153)

#### **Пидмурняк Александр Александрович**

Заведующий отделом общей и реконструктивной хирургии Хмельницкой  
областной больницы.

Д-р мед. наук, профессор.  
1, ул. Пилотская, г. Хмельницкий, 29000, Украина.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-4356-5100](https://orcid.org/0000-0003-4356-5100)

#### **Шаназаров Насрулла Абдуллаевич**

Больница Медицинского центра Управления делами президента  
Республики Казахстан.

2, ул. Е495, г. Нур-Султан, 010000, Казахстан.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-2976-259X](https://orcid.org/0000-0002-2976-259X)

#### **Кобеляцкий Юрий Юрьевич**

Заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии  
Днепропетровского государственного медицинского университета.

Д-р мед. наук, профессор.  
14, Соборная пл., г. Днепр, 49005, Украина.

#### **Кощля Владимир Иванович**

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования  
МЗ Украины».

Д-р мед. наук, профессор.  
1, ул. Счастливая, г. Запорожье, 69065, Украина.

#### **Пеев Станислав Борисович**

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева  
НАМН Украины».

Канд. мед. наук.  
1, въезд Балакирева, г. Харьков, 61018, Украина.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-0939-9073](https://orcid.org/0000-0003-0939-9073)

#### **Бабунашвили Нино**

Заведующий отделом анестезиологии и интенсивной терапии JSC EVEX/LTD –  
Кутаисская больница скорой помощи.

2, ул. Окчели, г. Кутаиси, 4600, Грузия.

#### **Кожокару Виктор Иванович**

Директор клиники анестезии и реанимации Республиканской  
клинической больницы.

Д-р мед. наук, профессор.  
29, ул. Н. Тестемитану, г. Кишинев, 2025, Молдова.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-7220-4107](https://orcid.org/0000-0001-7220-4107)

#### **Белый Адриан**

Глава отделения анестезии и интенсивной терапии Института скорой  
помощи.

1, ул. Т. Чорба, г. Кишинев, 2004, Молдова.

#### **Каниковский Олег Евгеньевич**

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова.

Д-р мед. наук, профессор.  
92, Хмельницкое шоссе, г. Винница, 21000, Украина.

#### **Пырцак Ион**

Муниципальная клиническая больница «Sfânta Treime».

11, ул. А. Руссо, г. Кишинев, MD-2068, Молдова.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / CORRESPONDENCE TO

#### **Беридзе Софио**

125, ул. Багратиони, г. Батуми, 6010, Грузия.  
E-mail: [s.beridze@evex.ge](mailto:s.beridze@evex.ge)

#### **Sharipova Visolat Khamzaevna**

Chief researcher, head of anesthesiology department of the Republican scientific  
center of emergency medical aid.  
MD.

2, Farkhadskaya st., Tashkent, 100081, Uzbekistan.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2517-1183](https://orcid.org/0000-0003-2517-1183)

#### **Beridze Sophio**

Director of quality medicine and pharmacy of the EVEX Medical Corporation,  
head of basic medicine department of the Batumi state university  
named after Shota Rustaveli.

MD, professor.  
125, Bagrationi st., Batumi, 6010, Georgia.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-7973-1153](https://orcid.org/0000-0001-7973-1153)

#### **Pidmurniak Oleksandr Oleksandrovych**

Head of general and reconstructive surgery department of the Khmelnytskyi  
regional hospital.

MD, professor.  
1, Pilotska st., Khmelnytskyi, 29000, Ukraine.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-4356-5100](https://orcid.org/0000-0003-4356-5100)

#### **Shanazarov Nasrulla Abdullaevich**

Medical centre Hospital of President's affairs administration  
of the Republic of Kazakhstan.

2, E495 st., Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-2976-259X](https://orcid.org/0000-0002-2976-259X)

#### **Kobeliatskiy Yuriy Yuriovych**

Head of anesthesiology and intensive care department of the Dnipro  
state medical university.

MD, professor.  
14, Soborna sq., Dnipro, 49005, Ukraine.

#### **Koshlya Volodymyr Ivanovych**

SI "Zaporizhzhia medical academy of post-graduate education of the Ministry  
of health of Ukraine".

MD, professor.  
1, Schastlyva, Zaporizhzhia, 69065, Ukraine.

#### **Peev Stanislav Borysovych**

SI "Institute of general and urgent surgery named after V.T. Zaitsev of the NAMS  
of Ukraine".

PhD.  
1, Balakireva entrance, Kharkiv, 61018, Ukraine.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-0939-9073](https://orcid.org/0000-0003-0939-9073)

#### **Babunashvili Nino**

Head of anesthesiology and intensive care department of the JSC EVEX/LTD –  
Kutaisi emergency referral hospital.

2, Okcheli st., Kutaisi, 4600, Georgia.

#### **Cojocar Victor Ivanovich**

Director of anesthesia and resuscitation clinic of the Republican  
clinical hospital.

MD, professor.  
29, N. Testemitsanu, Chisinau, 2025, Moldova.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-7220-4107](https://orcid.org/0000-0001-7220-4107)

#### **Bely Adrian**

Head of anesthesia and intensive care department of the Institute  
of ambulance.

1, T. Chorba st., Chisinau, 2004, Moldova.

#### **Kanikovskiy Oleh Yevhenovych**

Vinnitsia national medical university named after M.I. Pyrogov.

MD, professor.  
92, Khmelnytskyi highway, Vinnitsia, 21000, Ukraine.

#### **Pyrtsak Ion**

Municipal clinical hospital "Sfânta Treime".

11, A. Russo st., Chisinau, MD-2068, Moldova.