

В печать

На правах рукописи

Председатель диссертационного  
совета 68.1.005.01

21.04.2025 г.  В.А. Баринков

СИНЕНЧЕНКО  
Андрей Георгиевич

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ  
ПРЕКУРСОРАМИ ГАММА-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

3.3.4. Токсикология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе»

**Научный консультант:** **Лодягин Алексей Николаевич**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Поцхверия Михаил Михайлович**  
доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», научное отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, заведующий отделением  
**Черный Валерий Станиславович**  
доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное казенное образовательное учреждение высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра медико-биологических дисциплин, заведующий кафедрой  
**Сабаев Александр Владимирович**  
доктор медицинских наук, доцент, Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой помощи № 1» Министерства здравоохранения Омской области, отделение острых отравлений, заведующий отделением, главный токсиколог Омской области и Сибирского федерального округа

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета 68.1.005.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке и на сайте ([www.toxicology.ru](http://www.toxicology.ru)) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**Луковникова Любовь Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время проблема диагностики и лечения острых отравлений прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты (ГОМК) является крайне актуальной в клинической токсикологии [Busardò F.P., Jones A.W., 2019; Merlo S., Jamme S., Gartner B. et al., 2019; Drevin G., Rossi L.H., Férec S. et al., 2021]. Острые отравления наркотическими и психоактивными веществами занимают второе место в общей структуре химической травмы, более 25% из них относятся к тяжелым и крайне тяжелым [Каклюгин Н.В., 2014; Ливанов Г.А., Лодягин А.Н. и др., 2017; Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. и др., 2017; de Coo F., Naber W.C. et al., 2019; Mortali C., Berretta P., 2020; Tran J.V., Brekke M., Vallersnes O.M., 2021; Galicia M., Ibrahim-Achi D. et al., 2023]. Вопросам решения проблемы острых отравлений наркотическими и психоактивными веществами посвящено значительное количество зарубежных и отечественных исследований. Однако недостаточно изучены вопросы диагностики и лечения острых отравлений прекурсорами ГОМК, к которым в последние годы обращено внимание специалистов-токсикологов как в нашей стране, так и в мире [Заикина О.Л., Балабанов Ю.В., Русаков А.М., 2016; Richter M., 2018; Tran J.V., Brekke M., Vallersnes O.M., 2021; Бохан Н.А., Усов Г.М., Ракитин С.А. и др., 2022; Евдокимов А.Ю., Шевцова Ю.Б., Скрябин В.Ю. и др., 2023]. Кроме того, известен факт, что препараты, блокирующие ГАМК-ергическую передачу, отличаются высокой токсичностью [Головко А.И., Головко С.И., Зефилов С.Ю. и др., 1996].

Также актуальность проблемы определяется наиболее высокой частотой отравлений прекурсорами ГОМК в группе лиц молодого трудоспособного возраста, прогрессивностью течения наркотической зависимости, сложностью идентификации прекурсоров ГОМК в биологических средах, а также частым формированием жизнеопасных осложнений, к которым относятся интоксикационный делирий, отек-набухание головного мозга, острая дыхательная недостаточность, аспирация и пневмония, обуславливающие необходимость длительного пребывания пациентов в отделении реанимации [Doyno C.R., White C.M., 2021; Ibrahim-Achi D., Miró Ò., Galicia M. et al., 2021; Miró Ò., Waring W.S., Dargan P.I. et al., 2021; Евдокимов А.Ю., Шевцова Ю.Б., Скрябин В.Ю. и др., 2023). Тяжесть состояния пациентов с острыми отравлениями наркотическими и психоактивными веществами в критическом состоянии обусловлена гипоксией, эндогенной интоксикацией и иммуносупрессией на фоне специфических механизмов действия токсикантов [Батоцыренов Б.В., 2002]. В литературных источниках подробно описаны токсикодинамика и токсикокинетика прекурсоров ГОМК, указаны механизмы развития коматозного состояния у лабораторных животных в случае применения летальных доз 1,4-бутандиола, а также гистологические и морфологические изменения внутренних органов лабораторных животных, подвергшихся воздействию данного токсиканта [Башарин В.А., 2011]. Экспериментально доказано, что причиной комы у животных является депримирующее действие ГОМК, угнетение дыхательной системы и развитие метаболического лактат-ацидоза [Башарин В.А., 2011]. В научных работах имеются указания на прямое действие ГОМК на ГАМК-ергическую систему, а также другие нейромедиаторные системы, в частности дофаминергическую, холинергическую и серотонинергическую, приводящее к разобщению тормозных и возбуждающих процессов в центральной нервной системе [Jin S., Ning X., Cao J. et al., 2020; Doyno C.R., White C.M., 2021; Nebel A., Mayer G., Hess C. et al., 2021]. Несмотря на обсуждение данной проблемы в отечественной и в зарубежной литературе, целый ряд вопросов, связанных с изучением эпидемиологии заболевания, механизмов действия прекурсоров ГОМК на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему,

систему дыхания, а также состояние водно-электролитного баланса, жидкостных секторов организма и метаболические процессы у пациентов остаются неизученными. Также не изучен танатогенез острых смертельных отравлений прекурсорами ГОМК. Кроме того, не определены предикторы, приводящие к формированию интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, отсутствует классификация интоксикационного делирия с учетом особенностей клинического течения, исходов и осложнений, выраженности метаболических расстройств. До настоящего времени не разработана эффективная схема лечения пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием, а психотропные препараты, используемые в лечении данного состояния, продемонстрировали недостаточную эффективность [Cappetta M., Murnion B.P., 2019; Neu P., 2019; Kjærgaard M.F., Videbech P., Nørbæk J. et al., 2021].

Известно, что наиболее перспективным направлением в лечебных программах интоксикационных психозов при острых отравлениях наркотиками и психоактивными веществами остается комплексное патогенетическое воздействие, включающее в себя использование препаратов, способных снижать выраженность метаболических расстройств [Батоцыренов Б.В., 2002; Митрохин К.В., Баранишин А.А., 2018]. Из немедикаментозных методов лечения остается неизученным вопрос влияния локальной гипотермии на клиническое течение интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, при том что данный метод показал свою эффективность в лечении алкогольного делирия [Куташов В.А., Вербенко В.А. и др., 2018].

**Степень разработанности темы.** Анализ современных литературных данных свидетельствует о том, что токсикокинетика и токсикодинамика ГОМК и ее прекурсоров в настоящее время изучены достаточно подробно, однако токсичность прекурсоров ГОМК исследована преимущественно в отношении 1,4-БД и доказана в ходе экспериментальных исследований [Бонитенко Е.Ю., 2006; Башарин В.А., 2011; Goodwin A.K., Gibson K.M., Weerts E.M., 2013; Towiwat P., Phattananarudee S., Maher T.J., 2013]. Эпидемиологический анализ встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди жителей Российской Федерации представлен за период с 2021 по май 2023 гг. [Евдокимов А.Ю., Шевцова Ю.Б., Скрябин В.Ю. и др., 2023], что не отражает всей эпидемиологической значимости проблемы. Следует указать, что на сегодняшний день не разработаны критерии, позволяющие разделить острые отравления прекурсорами ГОМК по степени тяжести с учетом лабораторных данных и современных инструментальных методов исследования. Не установлены факторы, оказывающие влияние на время восстановления сознания, не проведена оценка нейрокогнитивных нарушений у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК. В доступных литературных источниках отсутствует сравнительная оценка патоморфологических и гистологических изменений внутренних органов при воздействии летальных доз прекурсоров ГОМК, не установлено влияние концентрации ГОМК в артериальной крови на изменения во внутренних органах и системах органов. Не проведена сравнительная оценка причин госпитальной летальности при разной продолжительности ее наступления у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК.

В настоящее время установлено, что одним из ведущих осложнений при остром отравлении прекурсорами ГОМК является делирий [Прокопович Г.А., Пашковский В.Э., Софронов А.Г. и др., 2016; Liao P.C., Chang H.M., Chen L.Y., 2018; Евдокимов А.Ю., Шевцова Ю.Б., Скрябин В.Ю. и др., 2023; Яковлев О.А., Ховпачев А.А., Юдин М.А. и др., 2023], однако до настоящего времени в литературе не описаны его клинко-психопатологические особенности, варианты клинического течения, не оценена роль основных факторов, обуславливающих его формирование, а также предикторов,

оказывающих влияние на тяжесть и длительность течения. Не разработана классификация вариантов клинического течения делирия с учетом выраженности метаболических расстройств. В литературных источниках отсутствуют сведения о влиянии уровня лактатемии и гипераммониемии, нарушений транспорта кислорода, показателей системной гемодинамики, водно-электролитного баланса и жидкостных секторов, системной воспалительной реакции и органических поражений головного мозга при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, осложненных развитием делирия.

В современной литературе нет единого мнения о тактике терапии острых отравлений прекурсорами ГОМК, осложненных делирием. Терапевтические подходы в лечении данной патологии, представленные в литературе, не доказали своей эффективности по причине их избирательного влияния на отдельные звенья патогенеза без учета полиэтиологичности природы экзогенного психоза [Strand N.A.W., Petersen T.S., Nielsen L.M. et al., 2017; Beurmanjer H., Kamal R.M., de Jong C.A.J. et al., 2018; Straw L.B., Dodson C.R., Schrifft D.S., 2018; Kjærgaard M.F., Videbech P., Nørbæk J. et al., 2021; Felmlee M.A., Morse B.L., Morris M.E., 2021].

Несмотря на имеющиеся нерешенные вопросы, лечение пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК должно быть комплексным, индивидуальным, учитывать особенности развития патологического процесса и риск формирования осложнений.

Результаты настоящего исследования легли в основу практических рекомендаций по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с острым отравлением прекурсорами ГОМК. Перечисленные нерешенные вопросы определили актуальность, цель и задачи исследования.

**Цель и задачи исследования.** Цель работы: совершенствование диагностики и терапии острых отравлений прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты.

Реализация данной цели определила решение следующих задач:

1. Провести ретроспективный эпидемиологический анализ распространенности и структуры острых отравлений прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты в Российской Федерации за период с 2015 по 2024 гг.

2. Определить основные клинические, клинико-лабораторные и инструментальные, включая нейрофизиологические, биоимпедансные изменения у пациентов с острым отравлением прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты в зависимости от степени тяжести.

3. Выявить предикторы развития интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты.

4. Установить основные факторы, влияющие на клиническое течение интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты.

5. Обосновать ведущие патоморфологические изменения при остром отравлении прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты.

6. Оценить эффективность применения многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, в интенсивной терапии острого отравления прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты, осложненного интоксикационным делирием.

7. Оценить влияние локальной гипотермии на клиническое течение острого отравления прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты, осложненного интоксикационным делирием.

**Научная новизна работы.** Научная новизна работы состоит в том, что впервые проведен эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг.

Впервые выявлены особенности клинической картины, а также изменения клинко-лабораторных, инструментальных, включая нейрофизиологические, проявлений у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК в зависимости от степени тяжести.

Впервые определен танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от сроков наступления летального исхода.

Установлены предикторы развития интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, а также разработаны прогностические модели для оценки вероятности развития делирия и его пролонгированного течения.

Впервые определены ведущие патогенетические факторы, оказывающие влияние на тяжесть интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, а также разработана классификация интоксикационного делирия.

Определена эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, в терапии пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК, осложненными интоксикационным делирием.

Впервые оценено влияние использования локальной гипотермии в терапии интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК на клиническое течение.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные эпидемиологические данные о высокой частоте встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Омской областях, Республике Татарстан, позволили установить тенденцию широкого распространения данной патологии в период с 2015 по 2024 гг. Установлено, что наиболее частыми осложнениями при острых отравлениях прекурсорами ГОМК являются токсические поражения головного мозга, раннее формирование острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностей, интоксикационный делирий, аспирация желудочным содержимым, нозокомиальная пневмония, судорожный и психоорганический синдромы. Установлены критерии степени тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК в соответствии со шкалами PSS, APACHE II, показателями нейрокогнитивных исследований, клинко-лабораторных и инструментальных методов, в том числе данными КТ головного мозга с перфузией, мультिवоксельной 1H-MP-спектроскопии, исследований биоэлектрической активности головного мозга, биоимпедансометрии и пупиллометрии. Выявлены основные факторы, обуславливающие тяжесть состояния пациентов при острых отравлениях прекурсорами ГОМК: вид токсиканта, доза токсиканта, наличие или отсутствие фоновой патологии. Предложена классификация интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, позволяющая на госпитальном этапе определить вариант течения делирия и оптимизировать лечение. Выявлены основные предикторы формирования интоксикационного делирия у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, к которым относятся стаж употребления, среднесуточная доза, наличие синдрома зависимости, интоксикационный делирий в анамнезе, тяжесть острого отравления по шкале PSS, лактатемия и гипераммониемия. Разработаны пути эффективной коррекции метаболических нарушений путем раннего использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат. Выявлено, что использование в комплексной терапии интоксикационного делирия при

остром отравлении прекурсорами ГОМК локальной гипотермии приводит к усилению психотической симптоматики.

Связь с планом научно-исследовательских работ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе и отраслевыми программами. Диссертационная работа выполнена в ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в рамках НИР 122010900031–3 «Психические расстройства у больных с острыми отравлениями гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсорами».

**Методология и методы исследования.** Методология диссертационного исследования основана на системном подходе к анализу клинического, клинико-лабораторного и нейрофизиологического профиля пациентов с острым отравлением прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты. При интоксикационном делирии проведена оценка функциональных и метаболических нарушений, разработаны патогенетически обоснованные методы коррекции выявленных нарушений. Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач были использованы клинико-эпидемиологический, клинико-психопатологический, экспериментально-психологический, клинико-лабораторный, клинико-инструментальный и статистические методы исследования. Для построения прогностических моделей, учитывающих факторы, влияющие на развитие делирия и варианты его течения, использованы методы многомерной статистики.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Эпидемиологический анализ острых отравлений прекурсорами ГОМК свидетельствует об увеличении показателя распространенности, преимущественно у лиц мужского пола молодого трудоспособного возраста. На длительность лечения и количество осложнений существенное влияние оказывает приём прекурсоров ГОМК в сочетании с другими психоактивными веществами.

2. Наиболее выраженные изменения функциональной активности головного мозга, нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, метаболические расстройства наблюдаются у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК при систематическом их употреблении.

3. К предикторам развития интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК относятся: стаж употребления, среднесуточная доза токсикантов, наличие синдрома зависимости, перенесенный делирий в анамнезе, тяжелая степень острого отравления по шкале PSS, гиперлактатемия и гипераммониемия. Факторами, определяющими тяжесть течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, являются нарушения объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода, кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса и состояния жидкостных секторов, а также гиперлактатемия и гипераммониемия.

4. В танатогенезе острого отравления прекурсорами ГОМК при летальном исходе в ранние сроки определяющим является выраженное угнетение центральной нервной системы с нарушением её регуляторной функции, дыхательной и сердечно-сосудистой систем; в случаях наступления летального исхода в более поздний период – полиорганная несостоятельность.

5. Использование в комплексной терапии методов, направленных на коррекцию метаболических расстройств, обеспечивает снижение степени тяжести и сокращение длительности интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Локальная гипотермия в составе комплексной терапии не способствует редукции интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК.

**Личный вклад автора** в исследование заключался в организации и проведении диссертационного исследования, разработке программы исследования, выборе методов

исследования, сборе информации, статистической обработке и анализе полученных результатов, а также их внедрении в практику. Участие автора в сборе материала составляет 86%, в анализе и внедрении результатов — 90%, в оказании медицинской помощи пациентам с острым отравлением прекурсорами ГОМК во время проведения проспективных исследований — 80%.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследования определена репрезентативностью выборки: произведен ретроспективный анализ отчетных материалов из 85 регионов Российской Федерации, отчетов главных токсикологов Санкт-Петербурга, Ленинградской и Омской областей, Республики Татарстан за период с 2015 по 2024 гг.; проведен ретроспективный анализ 2400 архивных медицинских карт пациентов, проходивших лечение в Центре острых отравлений (ЦОО) ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»; выполнен ретроспективный анализ 61 акта судебно-медицинского исследования лиц с острым отравлением прекурсорами ГОМК в СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»; проведено проспективное обследование 432 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК в ЦОО; выполнено проспективное обследование 209 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием, и 45 пациентов с алкогольным делирием. Кроме того, достоверность полученных результатов определена адекватным выбором методов статистической обработки данных, включая расчет средних арифметических значений с указанием среднеквадратического отклонения ( $M (SD)$ ), медианы и первого и третьего квартилей ( $Me [Q_1; Q_3]$ ), « $\chi^2$ » — критерия согласия Пирсона, критериев Уилкоксона, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса с поправкой Беньямини-Гохберга, критерия Спирмена, дискриминантный анализ, многофакторный корреляционный и регрессионный анализ, однофакторный регрессионный анализ с описанием тренда в виде линейной модели и коэффициента детерминации.

Основные результаты работы доложены на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии, медицинской психологии и суицидологии: современная практика и направления развития» (Самарканд, 17–18 октября 2019 г.); на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи», посвященной 100-летию создания «Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова» ДЗМ и 30-летию образования кафедры скорой медицинской помощи лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, 31 октября – 01 ноября 2019 г.); на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VII Санкт-Петербургский Септический форум — 2020» и Межрегиональной научно-практической конференции «Джанелидзе-ские чтения» (Санкт-Петербург, 2020 – 2024 г.); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 160-летию со дня основания кафедры нервных и душевных болезней Императорской Медико-хирургической академии «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» (Санкт-Петербург, 12–14 ноября 2020 г.); IV съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов и нейрошколы под руководством профессора А. Н. Кондратьева (Санкт-Петербург, 3–5 декабря 2021 г.); IX Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 25–26 ноября 2021 г.); IV Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 12–14 мая



2022 г.); съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Западного региона (Санкт-Петербург, 2020 – 2024 г.).

**Внедрение результатов исследования.** По результатам исследования разработаны клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации «Отравления амфетаминами, метамфетаминами, синтетическими катинонами и прекурсорами ГОМК» (Москва, 2024). Утверждены 2 патента на изобретение (№ 2676698 С1 от 10.01.2019 г. «Способ лечения интоксикационных психозов по типу делириозного помрачения сознания», № 2761467 С1 от 08.12.2021 г. «Способ лечения острых отравлений 1,4-бутандиолом на основе фармакологической коррекции гипераммониемии у пациентов с делириозным синдромом»). Материалы исследований использованы при составлении ежегодных отчетов Главного внештатного специалиста-токсиколога Министерства здравоохранения РФ Северо-Западного федерального округа и Главного внештатного специалиста-токсиколога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга «О случаях острых отравлений по городу Санкт-Петербургу» (Санкт-Петербург, 2021–2024), в национальном руководстве «Скорая медицинская помощь» (Москва, 2025 г.) и руководстве для врачей «Полиатравма» (Санкт-Петербург, 2022).

Материалы диссертационного исследования используются в учебной работе при проведении лекционных и практических (семинарских) занятий на кафедре клинической токсикологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (акт внедрения от 17.12.2024 г.); на кафедре скорой помощи и хирургии повреждений Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова при подготовке ординаторов и на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки (акт внедрения от 09.09.2024 г.); в учебном центре ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе (акт внедрения от 10.01.2025 г.); в лечебной работе ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе (акт внедрения от 15.12.2024 г.) и отделений острых отравлений БУЗОО «ГКБСМП № 1» (акт внедрения от 03.06.2024 г.).

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 статей в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 8 статей в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus и Pub Med, 2 патента на изобретение (Патент № 2676698 С1 Российская Федерация, МПК А61К31/194 (2006.01), А61К31/7052 (2006.01), А61К31/525 (2006.01). Способ лечения интоксикационных психозов по типу делириозного помрачения сознания: №2017138049: заявл. 31.10.2017: опубл. 10.01.2019 / А. Н. Лодягин, Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А. Г. Синенченко.; патентообладатель Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе». Патент № 2761467 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/198 (2006.01), А61Р 39/06 (2006.01). Способ лечения острых отравлений 1,4-бутандиолом на основе фармакологической коррекции гипераммониемии у больных с делириозным синдромом: № 2020139156: заявл. 27.11.2020: опубл. 08.12.2021 / А. Г. Синенченко, А. Н. Лодягин, Б. В. Батоцыренов.; патентообладатель Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»), разработаны клинические рекомендации «Отравления амфетаминами, метамфетаминами, синтетическими катинонами и прекурсорами ГОМК» (Москва, 2024), утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 244 страницах компьютерной вёрстки и состоит из введения, девяти глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация содержит 19 рисунков и 96 таблиц. Список литературы состоит из 391 источника, включающего 136 научных трудов, опубликованных отечественными авторами, и 255 научных трудов, опубликованных иностранными авторами.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.4. Токсикология (Клиническая токсикология. Раздел токсикологии, исследующий заболевания человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений с целью научного обоснования методов диагностики, профилактики и терапии отравлений).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во введении представлено обоснование актуальности и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, даны сведения об апробации результатов и внедрении в практику, определены основные положения, выносимые на защиту. В первой главе диссертации проведен обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы по проблеме распространенности, диагностики и лечения острых отравлений прекурсорами ГОМК и их осложнений. Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Третья глава посвящена сравнительной эпидемиологической оценке распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг., определению основных тенденций, осложнений и их исходов. В четвертой главе представлены особенности клинической картины, а также изменения клинико-лабораторных, инструментальных, включая нейрофизиологические, показателей в зависимости от степени тяжести острых отравлений прекурсорами ГОМК. Дана оценка степени тяжести острых отравлений по шкале PSS и APACHE II. В пятой главе представлены клинические варианты течения интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, особенности его осложнений и исходов, в сравнении с алкогольным делирием. В шестой главе приведены особенности танатогенеза острых отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от сроков наступления летального исхода. В седьмой главе рассмотрены предикторы развития интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК и факторы, оказывающие влияние на его длительность и тяжесть, представлены прогностические модели для оценки вероятности развития делирия и его пролонгированного течения. Представлена классификация интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК. В восьмой главе рассмотрена эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, в терапии пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, а также описана оценка влияния локальной гипотермии на выраженность симптомов делирия. В девятой главе приводится обсуждение результатов полученных исследований. Представлены заключение, выводы и практические рекомендации.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведение исследования было одобрено независимым Этическим комитетом при ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе (протокол № 1 от 08 февраля 2019 г.).

Диссертационное исследование осуществлялось в пять последовательных этапов.

В ходе I этапа были проанализированы документы, позволяющие выполнить статистическую оценку проблемы. В анализ были включены: годовые отчеты токсикологов, психиатров и наркологов медицинских учреждений 85 регионов РФ в соответствии с запросом межведомственной рабочей группы Государственного антинаркотического комитета по мониторингу наркологической ситуации Министерства здравоохранения Российской Федерации за период с 2021 года по май 2023 года; ежегодные отчеты главных токсикологов регионов, выполненные по форме № 64; отчеты о работе химико-токсикологических лабораторий Санкт-Петербурга, Ленинградской, Омской областей и Республики Татарстан за 10 лет с 2015 по 2024 год; 2400 архивных медицинских карт пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК, проходивших лечение в ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе за период с 2022 по 2024 год.

На II этапе было проведено проспективное исследование пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК в ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе. Количество пациентов составило 432 человека (390 — мужчин и 42 — женщины) (I группа): I-a подгруппа — пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК легкой степени тяжести — 266 человек (239 — мужчин и 27 — женщин); I-b подгруппа — пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК средней степени тяжести — 108 человек (99 — мужчин и 9 — женщин); I-c подгруппа — пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени — 58 человек (52 — мужчины и 6 — женщин). I группа, также была разделена на: I-d подгруппа — пациенты с острым отравлением 1,4-бутандиолом — 410 человек (368 — мужчин и 42 — женщины); I-f подгруппа — пациенты с острым отравлением  $\gamma$ -бутиролактоном — 22 человека (все мужчины). Медианный показатель возраста группы составил 30 [24; 35] года.

Всем пациентам при поступлении проводилась оценка степени тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК по шкалам PSS, APACHE II, RASS по данным клинико-лабораторных и клинико-инструментальных исследований. Компьютерная томография головного мозга с перфузией, мультिवоксельная 1H-MP-спектроскопия, ЭЭГ, пупиллометрия и нейропсихологическое исследование выполнялись через 4,5 [1,4; 6,7] часа с момента их госпитализации.

На III этапе работы было проведено проспективное исследование 209 пациентов (172 — мужчины; 37 — женщин) с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием (II группа): II-a подгруппа — пациенты с делирием без выраженных метаболических расстройств — 26 человек (21 — мужчина и 5 — женщин); II-b подгруппа — пациенты с делирием и выраженными метаболическими расстройствами — 173 человека (143 — мужчины и 30 — женщин); II-c подгруппа — пациенты с делирием и тяжелыми метаболическими расстройствами — 10 человек (8 — мужчин и 2 — женщины). Медианный показатель возраста группы составил 33 [30; 37] года.

В группы сравнения вошли: пациенты с острым отравлением этанолом, осложненным делирием (T51.0, F10.4) (III группа) — 45 человек (40 — мужчин и 5 — женщин); пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК без делирия и тяжелой сопутствующей соматической и/или хирургической патологии (IV группа) — 95 человек (85 — мужчин и 10 — женщин).

Контрольную группу составили 10 физически здоровых лиц в возрасте от 24 до 35 лет (мужчин — 7, женщин — 3), медианный показатель возраста составил 28 [24; 35] года.

Клиническая оценка интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК проводилась в период с 1-х по 13-е сутки с помощью шкалы DRS-

R-98. Клинико-лабораторные исследования, клинико-инструментальные исследования выполнялись данным пациентам в период 1-х, 3-х, 5-х, 7-9-х суток. Проводили сравнительную оценку осложнений и исходов интоксикационного делирия.

На IV этапе работы для оценки танатогенеза острого отравления 4-ОБК были проанализированы: 49 актов судебно-медицинского исследования погибших на месте происшествия (V-a подгруппа); 5 актов судебно-медицинского исследования пациентов с наступлением летального исхода впервые сутки с момента их поступления в ЦОО (V-b подгруппа); 7 актов судебно-медицинского исследования пациентов с наступлением летального исхода в более поздний период с момента их поступления в ЦОО (V-c подгруппа). Материалы изучались в СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

На V этапе работы, в зависимости от проводимой терапии, пациенты были стратифицированы по группам. Основная группа (VI группа) — пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием. В интенсивной терапии этой группы использовали многокомпонентный препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту (в суточной дозе 40 мл), а также аргинина глутамат (в суточной дозе 4 г). В группу вошли 35 пациентов (31 — мужчина и 4 — женщины). В группу сравнения (VII группа) вошли пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием. Им применяли комплексную терапию, включающую многокомпонентный препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту (в суточной дозе 10 мл), — 35 пациентов (31 — мужчина и 4 — женщины). В основную группу (VIII группа) были включены пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, в комплексной терапии которых использовали локальную гипотермию, — 10 человек (9 — мужчин и 1 — женщина).

Объем выборки при сравнении пропорций для исследования с «наименьшей эффективностью» рассчитывался по формуле Dunnett C. W., Gent M. (1977).

Эффективность терапии с использованием многокомпонентного препарата содержащего сукцинат и аргинина глутамата оценивали с использованием шкалы DRS-R-98, шкалы клинического улучшения CGI-I и шкалы тяжести состояния CGI-S. Оценка клинической картины, данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования проводили в период 1-х, 3-х, 5-х и 7-х суток.

Для оценки влияния на выраженность интоксикационного делирия локальной гипотермии применяли шкалу DRS-R-98 перед процедурой, сразу после ее окончания и через 3 часа после окончания.

Во всех группах оценивали характер осложнений и исходы лечения.

#### Лечебные мероприятия.

Комплексная терапия проводилась в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1448н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при отравлениях веществами нейротропного действия».

Больным VI группы многокомпонентный препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту, назначался в дозе 20 мл и вводился со скоростью 20 капель в минуту (1 мл/мин) два раза в сутки (утром и вечером) ежедневно в течение 7 дней, в разведении на 400 мл 5-10% раствора глюкозы. Аргинина глутамат вводился внутривенно в виде инфузий в дозе 2 г (5 мл 40% раствора) со скоростью 60–70 капель в минуту два раза в сутки с интервалом 8 часов курсом 7 дней в разведении на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Для проведения локальной гипотермии в составе комплексной терапии использовали отечественный аппарат терапевтической гипотермии (АТГ-01). Процедуру проводили в утренние часы продолжительностью 180 минут.

### Методы исследования.

Обследование пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК проводилось в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 925н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями».

Степень тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК оценивали с помощью шкалы Poisoning Severity Score (PSS) в строгом соответствии с критериями А. С. Савиной, Е. А. Лужникова и И. Е. Галанкиной (1986). Оценку выраженности токсической энцефалопатии проводили по шкале комы Глазго, возбуждения/седации по Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Нейрокогнитивные нарушения оценивались по Монреальской шкале оценки когнитивной дисфункции (MoCA), батареи лобной дисфункции (FAB), с применением дополнительных функциональных проб из нейропсихологической батареи «Лурия – Небраска» (для оценки кинестетического праксиса, реципрокной координации). Для оценки выраженности делирия использовали шкалу DRS-R-98, для оценки тяжести соматического состояния - шкалу APACHE II.

Объем обследования пациентов включал в себя: общий (клинический) анализ крови; анализ мочи общий; анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий билирубин, общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, натрий, калий, хлор); ХТИ биологических сред. В работе дополнительно проводилась оценка уровня лактата и аммиака в капиллярной крови, КОС артериальной и венозной крови, уровня С-реактивного белка, белка S100, ИЛ-6, альбумина в венозной крови.

Из инструментальных исследований выполняли: ЭКГ (ЭК12Т-01-Р-Д, Россия); обзорную рентгенографию органов грудной клетки (Электрон, Россия); УЗИ органов брюшной полости и почек (Intellivue MP20, Philips, США); компьютерную томографию головного мозга (Aquilion Prime 160, Canon, Япония); магнитно-резонансную спектроскопию (GE Signa Architect 3,0 T, США); пупиллометрию (КСРЗРц-01, Россия); ЭЭГ (ООО «Мицар», Россия); интегральную двухчастотную импедансометрию (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург). Для определения концентрации лактата в капиллярной крови использовали портативный биохимический анализатор Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Германия) и тест-полоски (BM-lactat). Измерение уровня аммиака в капиллярной крови проводилось с помощью PocketChem BA PA-4140 (Arkray, Япония). Определяли ГОМК в биологических средах с помощью газового хроматографа с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 SE (Shimadzu, Япония). С помощью аппарата модели Quark RMR (Cosmed, Италия) измеряли: объем потребления кислорода ( $VO_2$  мл/мин) и объем выделения углекислого газа ( $VCO_2$  мл/мин). Сердечный индекс, ударный индекс, показатель напряженности дыхания, коэффициент интегральной тоничности, коэффициент резерва, состояние жидкостных секторов оценивали методом интегрально-торакальной реографии с помощью компьютеризированного аппаратно-программного комплекса «Диамант – v.11.06.2018 г.» (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург).

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных выполнена с помощью математических методов с использованием пакета статистических программ из программы «Statistica 12.0 for Windows» и «Microsoft Excel 2007» с расчетом средних арифметических значений с указанием стандартных квадратических отклонений ( $M$  ( $SD$ )), медианы и первого и третьего квартилей ( $Me$  [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]). Достоверность различий между фактическими данными в выборке и теоретическими результатами проводилась с использованием « $\chi^2$ » — критерия согласия Пирсона. Для проведения внутригруппового сравнения медианных значений в различные временные периоды в пределах одной группы использовался непараметрический метод — критерий Уилкоксона. С целью

проведения межгруппового сравнения медианных значений в различные временные периоды между двумя независимыми группами использовался непараметрический метод — Манна-Уитни, с тремя независимыми группами — критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Беньямини-Гохберга. Различия считались достоверными при вероятности равной и более 0,95 ( $p \leq 0,05$ ). При установлении корреляционной связи между количественными непараметрическими данными использовался критерий Спирмена. Сила связи оценивалась: слабая — при  $r < 0,3$ , умеренная — при  $0,3 \leq r \leq 0,7$ , сильная — при  $r > 0,7$ . Из методов многомерной статистики применялся дискриминантный анализ в модуле «Discriminant Analysis» с целью построения функций для прогнозирования возможного развития интоксикационного делирия, а также его течения. Прогностическая точность, чувствительность и специфичность функции оценивались согласно классификационной матрице «Classification Matrix» и с помощью ROC анализа, проведенного в модуле «Automated Neural Networks» с оценкой площади под кривую ROC. Для одновременного сравнения степени влияния трех и более факторов на тяжесть делирия использовались многофакторный корреляционный и регрессионный анализы в модуле «Multiple Regression». При выполнении эпидемиологического анализа многолетней динамики заболеваемости использовался однофакторный регрессионный анализ с описанием тренда в виде линейной модели ( $ut = a + bt$ ) и коэффициента детерминации ( $R^2$ ) в модуле «Multiple Regression».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Эпидемиология острых отравлений прекурсорами ГОМК.

В ходе работы ретроспективный эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК на территории РФ установил наиболее проблемные регионы, где число пострадавших за период с 2015 по 2023 гг. на 100 тыс. населения значительно увеличилось. За данный период времени рост числа случаев обращения с острым отравлением прекурсорами ГОМК наблюдается в регионах РФ с общей численностью населения более одного миллиона человек, с развитой транспортной сетью и интернет-ресурсами. Установлено, что к таким проблемным регионам относятся Санкт-Петербург, Ленинградская, Омская области и Республика Татарстан. При этом в Санкт-Петербурге за период с 2015 по 2024 гг. общее число госпитализированных с острыми отравлениями данными токсикантами увеличилось в 91,5 раза, значительно больше, чем в других регионах РФ (Рисунок 1).

В ходе исследования было доказано, что в структуре всех отравлений наркотиками и ПАВ отравления прекурсорами ГОМК занимают долю, равную по медианному показателю 20,5 [17,2; 24,7]%, а по частоте встречаемости занимают второе место, уступая лишь острым отравлениям синтетическими катинонами ( $\alpha$ -PVP). Чаще всего с острым отравлением прекурсорами ГОМК госпитализируются лица мужского пола. Сочетанные формы приема прекурсоров ГОМК и других ПАВ диагностируются в 54,3% случаях. Больше всего токсиканты использовались пациентами вместе с синтетическим катиноном ( $\alpha$ -PVP). В общей структуре острых отравлений прекурсорами ГОМК интоксикационный делирий встречался в 2,6 [1,7; 5,5] % случаях. Длительность пребывания пациентов в стационаре составила в группе с изолированным употреблением прекурсоров ГОМК 1 [1; 1] день, с сочетанным употреблением прекурсоров ГОМК и других ПАВ — 3 [1; 6] дня ( $p = 0,001$ ) по причине развития осложнений. Чаще при сочетанном и изолированном характере употребления токсикантов встречались осложнения в виде ОДН в 169 (13,0%) и 38 (3,4%) случаях,

ОСН в 79 (6,1%) и 38 (3,4%) случаях. Из всех случаев осложнений, протекающих с ОН и ОСН, в проведении ИВЛ больше нуждались пациенты с сочетанным характером употребления ГОМК и других ПАВ — 85 (34,3%), меньше — пациенты с изолированным характером употребления прекурсоров ГОМК — 14 (18,4%) ( $\chi^2 = 3,9$ ,  $p = 0,04$ ). Общее количество летальных исходов вследствие острых отравлений прекурсорами ГОМК за десятилетний период с 2015 по 2024 гг. ( $n = 8152$ ) составил 0,15% ( $n = 12$ ).

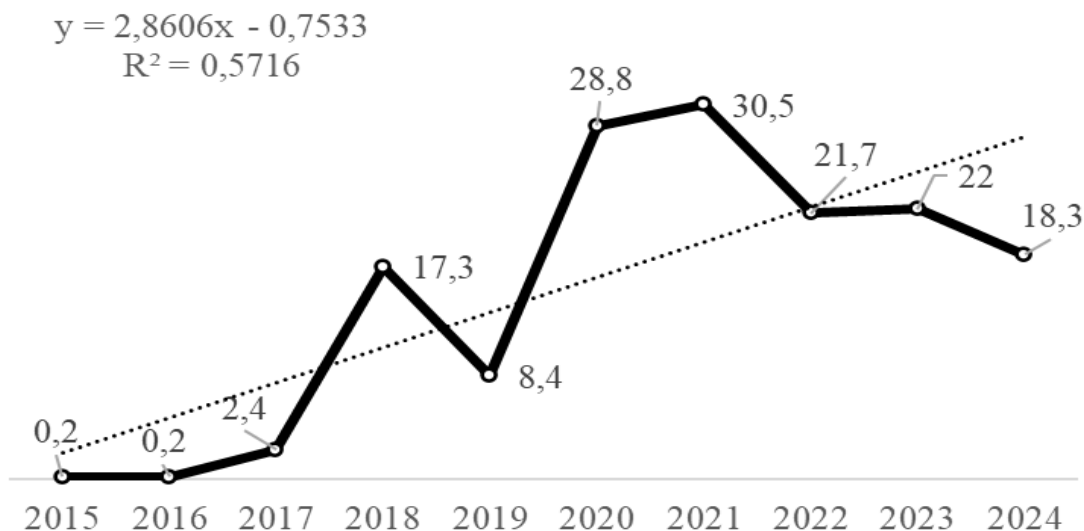


Рисунок 1 — Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди пациентов ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе за период с 2015 по 2024 гг. (на 100 тыс. населения Санкт-Петербурга)

В целом полученные результаты эпидемиологического анализа подтверждают факт преобладания общей тенденции к увеличению распространенности наркотической зависимости среди лиц молодого возраста жителей мегаполиса [Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Казиахмедов В.А. и др., 2017; Евдокимов А.Ю., Шевцова Ю.Б., Скрыбин В.Ю. и др., 2023; Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Барсукова И.М. и др., 2023].

#### **Клиническая характеристика острых отравлений прекурсорами ГОМК.**

В ходе обследования 432 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК установили, что с момента их поступления в стационар, наряду с первичным депримирующим действием интермедиатов прекурсоров ГОМК, опосредованно приводящих к подавлению функциональной активности нейронов, ССС и дыхательной систем, наблюдались вторичные депримирующие эффекты, вызванные гипоксией, метаболическими нарушениями, нарушениями водно-электролитного баланса и КОС при острых отравлениях тяжелой степени.

Следует указать, что депримирующий эффект был схожим при острых отравлениях как 1,4-БД, так и ГБЛ, по причине аналогичного механизма их действия [Busardo F.P., 2015]. При этом чаще при остром отравлении 1,4-БД встречались пациенты с тяжелой степенью отравления, чем при острых отравлениях ГБЛ. Острые отравления ГБЛ чаще протекали в легкой форме и без осложнений.

При анализе 432 случаев острого отравления прекурсорами ГОМК было доказано, что острые отравления тяжелой степени проявляются выраженными метаболическими расстройствами в виде метаболического лактат-ацидоза, гипераммониемии, нарушением

центральной гемодинамики и водно-электролитного баланса, что подтверждалось результатами ранее проведенных исследований в эксперименте [Башарин В.А., 2011].

Средний общий балл по шкале PSS у пациентов при поступлении в ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе составил 0,71 (0,58) (95% ДИ: 0,38–1,19) балл.

Характерным для токсикантов являлось поражение ЦНС, ДС, ССС. Средний балл, отражающий тяжесть повреждения ЦНС, имел наибольшее значение и составляет 1,51 (0,71) (95% ДИ: 0,63–0,83) балл. В свою очередь, среднее значение, отражающее поражение других органов и системы органов статистически менее значимые.

В работе доказано, что в группе пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК преобладали лица с систематическим характером употребления токсикантов. Установлено, что острое отравление прекурсорами ГОМК легкой степени характеризовалось нарушениями со стороны ЦНС в виде угнетения сознания до уровня умеренного оглушения (по шкале комы Глазго 13–14 баллов). При средней степени острого отравления данными токсикантами определялись нарушения со стороны ЦНС в виде угнетения сознания до уровня сопора (по шкале комы Глазго 9–10 баллов), ССС в виде гипокINETического типа кровообращения с умеренно выраженной брадикардией и артериальной гипотонией. При тяжелой степени острого отравления отмечались отек белого вещества головного мозга в теменно-затылочных областях, снижение перфузионных параметров вещества головного мозга, нарушения со стороны ЦНС в виде угнетения сознания до уровня комы (по шкале комы Глазго менее 7–8 баллов), со стороны ССС в виде гипокINETического типа кровообращения с выраженной брадикардией и гипотонией, со стороны ДС в виде брадипноэ, выраженные метаболические расстройства (гиперлактатемия, гипераммониемия), нарушения со стороны жидкостных секторов организма в виде клеточной гипергидратации и внеклеточной дегидратации, электролитные расстройства в виде гипокалиемии и гипонатриемии (Таблица 1).

Таблица 1 — Клиническая характеристика острого отравления прекурсорами ГОМК по шкале APACHE II и шкале RASS при поступлении пациентов в ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи

Показатели Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Группа пациентов			
	I-a		I-b, n = 108	I-c, n = 58
	Оглушение умеренное, n = 43	Оглушение глубокое, n = 223		
Шкала комы Глазго, балл	13 [13; 14]	12 [11; 12] <sup>*</sup>	9 [9; 10] <sup>##, %</sup>	7 [7; 8] <sup>\$\$\$ , @@@, ^^</sup>
Шкала RASS, балл	-0,9 [-0,7; -1,5]	-2,1 [-1,8; -2,4] <sup>**</sup>	-3,1 [-2,2; -3,9] <sup>##, %</sup>	-4,1 [-3,5; -4,4] <sup>\$\$\$ , @@@, ^^</sup>
ЧСС, уд./мин	115 [100; 121]	60 [56; 67] <sup>**</sup>	54 [52; 56] <sup>##, %</sup>	45 [42; 50] <sup>\$\$\$ , @@@, ^^</sup>
ЧД, в мин.	19 [17; 22]	14 [13; 17] <sup>*</sup>	12 [11; 16] <sup>##, %</sup>	8 [7; 9] <sup>\$\$\$ , @@@, ^^</sup>
САД, мм рт. ст.	100 [92; 102]	69 [67; 71] <sup>**</sup>	62 [60; 67] <sup>##, %</sup>	55 [51; 60] <sup>\$\$\$ , @^^</sup>
SaO <sub>2</sub> , %	98,0 [98,0; 99,0]	98,0 [97,0; 98,0]	97,0 [95,0; 98,0]	95,0 [93,0; 96,0] <sup>\$.@^</sup>
раО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	-	93,7 [91,4; 95,2]	92,2 [91,4; 94,2]	84,7 [70,4; 87,6] <sup>@@.^^</sup>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	-	139,5 [137,0;	136,0 [132,0;	132,0 [130,0; 133,0]



		142,0]	139,1]%	@@,^^
--	--	--------	---------	-------

Продолжение таблицы 1

Показатели Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Группа пациентов			
	I-a		I-b, n = 108	I-c, n = 58
	Оглушение умеренное, n = 43	Оглушение глубокое, n = 223		
Креатинин, мкмоль/л	-	68,0 [63,0; 79,0]	67,0 [64,0; 80,0]	73,0 [65,0; 85,0] <sup>@, ^</sup>
K <sup>+</sup> , ммоль/л	-	3,6 [3,5; 3,9]	3,2 [3,1; 3,4] <sup>%</sup>	2,8 [2,7; 3,1] <sup>@@, ^^</sup>
pHa	-	7,41 [7,36; 7,42]	7,41 [7,36; 7,42]	7,21 [7,21; 7,24] <sup>@@, ^^</sup>
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup>	-	9,3 [8,1; 10,3]	11,5 [8,8; 12,7] <sup>%</sup>	13,9 [9,6; 14,3] <sup>@@, ^^</sup>
BE, ммоль/л	-	-1,5 [-1,1; -1,7]	-1,4 [-1,1; -1,9]	-3,7 [-3,2; - 7,1] <sup>@@@, ^^^</sup>
APACHE II, балл	-	1 [1; 1]	6 [5; 7] <sup>%%</sup>	11 [8; 12] <sup>@@@, ^^^</sup>

*Примечание:* I-a подгруппа — острые отравления легкой степени тяжести; I-b подгруппа — острые отравления средней степени тяжести; I-c подгруппа — острые отравления тяжелой степени; внутригрупповые отличия между умеренным оглушением и глубоким оглушением по критерию Уилкоксона \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между умеренным оглушением и сопором # —  $p \leq 0,05$ , ### —  $p \leq 0,01$ , между умеренным оглушением и комой \$ —  $p \leq 0,05$ , \$\$ —  $p \leq 0,01$ , \$\$\$ —  $p \leq 0,001$ , между глубоким оглушением и сопором % —  $p \leq 0,05$ , %% —  $p \leq 0,01$ , между глубоким оглушением и комой @ —  $p \leq 0,05$ , @@ —  $p \leq 0,01$ , @@@ —  $p \leq 0,001$ ; между сопором и комой ^ —  $p \leq 0,05$ , ^^ —  $p \leq 0,01$ , ^^^ —  $p \leq 0,001$

Установлено, что последствия острого отравления токсикантами тяжелой степени выражались в виде изменений биоэлектрической активности головного мозга с раздражением корково-подкорковых структур, быстрой истощаемостью и неустойчивостью функционального тонуса корковых нейронов, а в 29,4% случаях — патологической очаговой активностью, связанной с разобщением процессов возбуждения и торможения в ЦНС в связи с резким прекращением поступления экзогенного ГОМК, что не противоречит ранее проведенным исследованиям [Александров М.В., 2002].

Следует отметить, что нейротоксическое действие прекурсоров ГОМК, также проявлялось нарушением соотношения нейрометаболитов Cho/Cr в белом веществе задних отделов лобных долей — до 0,73 (0,08) ( $p=0,03$ ), средних отделов лобных долей — до 0,88 (0,08) ( $p=0,02$ ) и средних отделов поясной коры — до 0,85 (0,10) и задних отделов поясной коры — до 0,68 (0,15) ( $p=0,02$ ) под данным МС-спектроскопии; снижением перфузионных параметров вещества головного мозга (CBF — до 38,7 [35,6; 42,2] мл/100 г × мин, CBV — до 3,0 [2,7; 3,5] мл/100 г), развитием цитотоксического отека белого вещества головного мозга по данным КТ головного мозга с перфузией. По данным КТ головного мозга было установлено, что у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени плотность белого вещества в теменно-затылочных областях имела низкие значения — 26,4 [24,1; 28,7] HU ( $p = 0,003$ ) по сравнению с другими областями.

В период восстановления сознания (через 6,5 [6,2; 10,9] часа после госпитализации)

в когнитивном профиле пациентов с острым отравлением 1,4-БД тяжелой степени диагностировались грубые нарушения высших корковых функций (MoCA = 9,5 [8,5; 13,0] балла), характерные для поражения преимущественно теменных отделов головного мозга, проявлявшиеся нарушением плавности и переключаемости в моторной и мыслительной деятельности и нарушениями пространственных и квазипространственных представлений, снижением долговременной памяти, функции регуляции и контроля собственного поведения в раннем периоде после редукции токсикогенной стадии острого отравления. Следует отметить, что у пациентов с острым отравлением ГБЛ изменения когнитивных функций носили легкий характер, что ранее в литературе описано не было. Поражения преимущественно теменных отделов головного мозга, по-видимому, были связаны с формированием в этих отделах, с обильной сосудистой сетью, характеризующейся высокими перфузионными параметрами, цитотоксического отека головного мозга.

В группе пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК было установлено уменьшение начального диаметра зрачка — до 3,9 [3,5; 4,4] мм и амплитуды его сужения — до 0,9 [0,8; 1,1] мм, затягивание времени начала зрачковой реакции — до 0,4 [0,3; 0,4] секунд через 7,5 [6,4; 11,2] часа с момента их госпитализации в ЦОО по данным пупиллометрии, что свидетельствовало о преобладании парасимпатикотонии.

#### **Инттоксикационный делирий при остром отравлении прекурсорами ГОМК.**

В ходе исследования 209 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием, в сравнении с 45 пациентами с алкогольным делирием установили, что ведущим предрасполагающим фактором в его формировании являлось систематическое, ежедневное употребление 1,4-БД на протяжении больше одного года. При алкогольном делирии предрасполагающим фактором является длительная массивная алкоголизация на протяжении нескольких лет. Преморбидный фон у пациентов с алкогольным делирием характеризуется нарушением социальной адаптации и утратой семейных связей. У пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК наблюдалась схожая картина в виде повышения толерантности к токсиканту, утраты ситуационного и количественного контроля, однако грубых изменений личности с интеллектуально-мнестическим снижением не отмечалось. В 100% случаев у пациентов с делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК диагностировались признаки синдрома зависимости от прекурсоров. У данных пациентов фоновая и сопутствующая соматическая патология представлена преимущественно токсическим поражением печени в 16 (7,6%) случаях и хроническим панкреатитом в 8 (3,8%) случаях, в то время как при алкогольном делирии соматическая патология носит более разнообразный характер.

В ходе работы доказано, что интоксикационный делирий при остром отравлении 1,4-БД отличался от алкогольного делирия более пролонгированным течением — до 10 [7; 14] дней и коротким предделириозным периодом — до 8,1 [6,3; 9,8] часа, преобладанием в психотической симптоматике комбинированных зрительных и вербальных галлюцинаций устрашающего содержания, сопровождающихся чувственным бредом и выраженным психомоторным возбуждением, отсутствием люцидных окон, развитием делирия в более молодом возрасте — 33 [30; 37] года.

В группе пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК наблюдалось три варианта течения делирия. Чаще всего диагностировался интоксикационный делирий с выраженными метаболическими нарушениями — в 173 (82,8%) случаях, реже интоксикационный делирий без выраженных метаболических нарушений — в 26 (12,4%)

случаях и интоксикационный делирий с тяжелыми метаболическими нарушениями — в 10 (4,8%) случаях.

Было установлено, что клинически интоксикационный делирий без выраженных метаболических нарушений отличался нерезко выраженным психотическим синдромом в структуре делирия, с повышением общей тяжести делирия по шкале DRS-R-98 до 17 баллов. Установлено уменьшение выраженности симптомов делирия по шкале DRS-R-98 с конца 3-х суток — до 9 [8; 13] баллов, а ее редукцию с 4-х суток — до 3 [2; 4] баллов.

При интоксикационном делирии с выраженными метаболическими нарушениями определялось пролонгированное течение психотического синдрома — до 11 [10; 14] дней и повышение общей тяжести делирия по шкале DRS-R-98 до 28 баллов (Рисунок 2).

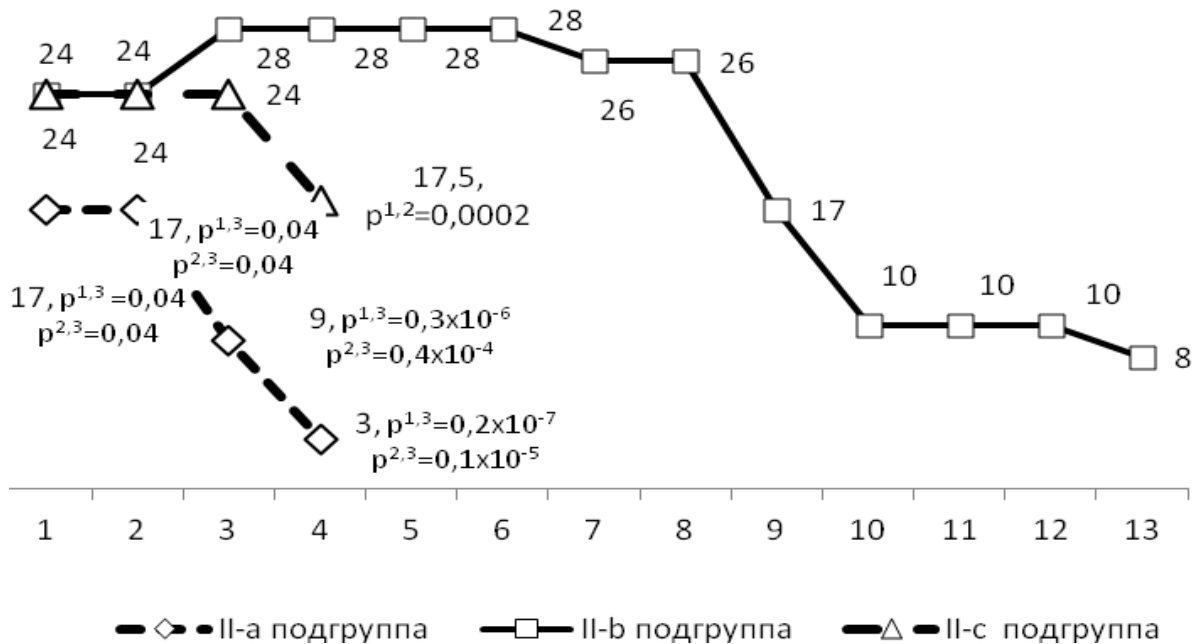


Рисунок 2 — Сравнительная оценка динамики медианного показателя общего балла по шкале DRS-R-98 при интоксикационном делирии у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, в баллах; по линии абсцисс — сутки наблюдения; II-a подгруппа — делирий без выраженных метаболических нарушений; II-b подгруппа — делирий с выраженными метаболическими нарушениями; II-c подгруппа — делирий с тяжелыми метаболическими нарушениями;  $p^{1,2}$  — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между II-a и II-b подгруппами;  $p^{1,3}$  — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между II-a и II-c подгруппами;  $p^{2,3}$  — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между II-b и II-c подгруппами

В клинической картине преобладали комбинированные зрительные и слуховые галлюцинации на фоне аллопсихической дезориентировки. Слуховые галлюцинации отличались высокой интенсивностью звучания, воспринимались пациентами как исходящие из реальной обстановки, словно располагаются на близком расстоянии от постели пациента. Мнимые обращения носили угрожающий, осуждающий характер, часто дополняя пугающие зрительные образы. Поведение и аффект соответствовали содержанию галлюцинаций. Психотический синдром протекал с выраженными соматовегетативными нарушениями. При интоксикационном делирии с тяжелыми метаболическими нарушениями вслед за коротким острым психотическим периодом наблюдалось резкое ухудшение состояния пациентов в виде угнетения сознания с 5-х суток наблюдения, вследствие развития нарушений тканевого и объемного компонентов

транспорта кислорода, нарушений центральной гемодинамики, грубых метаболических расстройств, что не противоречит данным ранее проведенного клинического наблюдения за пациентами с алкогольным делирием [Фецура И.В., 2017]. Начиная с 10-12-и суток, диагностировали полную редукцию психотической симптоматики и постепенное восстановление ясности сознания с переходом в постпсихотическую астению.

У пациентов с интоксикационным делирием и тяжелыми метаболическими нарушениями, начиная с 5-х суток, психотическая симптоматика сменялась симптомами выключенного сознания по причине прогрессирования полиорганной несостоятельности.

Установлено, что длительность интоксикационного делирия, сроки нахождения пациентов в ОРИТ и стационаре статистически значимо более продолжительные в группе пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, чем в группе пациентов с алкогольным делирием (Таблица 2).

Таблица 2 — Сравнительная оценка клинического течения, осложнений и исходов интоксикационного делирия в группе пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и в группе пациентов с острым отравлением этанолом

Показатели	Группа пациентов		p
	II, n = 209	III, n = 45	
Длительность делирия, сутки, Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ],	10 [7; 14]	7 [5; 9]	<b>0,02**</b>
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки, Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ],	10 [7; 14]	7 [5; 9]	<b>0,02**</b>
Длительность пребывания в стационаре, сутки, Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ],	11,5 [9; 16]	9 [7; 13]	<b>0,04**</b>
Частота развития осложнений, абс. (%) всего, в том числе:	63 (30,1)	15 (33,3)	0,7*
Нозокомиальная пневмония, абс. (%)	63 (30,1)	15 (33,3)	0,7*
Системный рабдомиолиз, абс. (%)	5 (2,4)	3 (6,6)	0,1*
Полиорганная несостоятельность, абс. (%)	7 (3,3)	1 (2,2)	0,7*
Летальный исход, абс. (%)	7 (3,3)	1 (2,2)	0,7*
<i>Примечание:</i> II группа — пациенты с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК; III группа — пациенты с интоксикационным делирием при остром отравлении этанолом; * — межгрупповые отличия распределения признака по критерию $\chi^2$ ; ** — межгрупповые отличия распределения признака по и критерию Манна-Уитни			

Следует указать, что интоксикационный делирий без выраженных метаболических нарушений протекал без значимых изменений показателей центральной гемодинамики, КОС, тканевого компонента транспорта кислорода, водно-электролитного баланса и состояния жидкостных секторов.

В ходе выполнения работы было доказано, что у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК с выраженными и тяжелыми метаболическими нарушениями преобладали смешанные расстройства КОС в виде респираторного алкалоза и метаболического ацидоза, проявлявшиеся повышением рН артериальной крови до 7,46 [7,45; 7,46] и 7,44 [7,44; 7,46], снижением  $\text{раСО}_2$  — до 30,1 [26,1; 31,6] и 30,9 [25,2; 32,1] мм рт. ст., повышением уровня лактата в капиллярной крови — до 3,8 [3,1; 4,5] и 3,6 [3,4; 5,1] ммоль/л. Развитие гипоксии тканей подтверждалось повышением уровня лактата в капиллярной крови и низкой артерио-венозной разницей по кислороду в данных группах — до 23,6 [20,3; 25,4] и 23,1 [19,9; 27,8] мл/л.

У пациентов с интоксикационным делирием и выраженными метаболическими нарушениями изменения водно-электролитного обмена и состояния жидкостных секторов проявлялись снижением  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ , осмотического давления плазмы крови — до 281 [279; 283] мОсм/л, умеренной внеклеточной дегидратацией и внутриклеточной гипергидратацией вплоть до 5-х суток наблюдения. С 1-х по 5-е сутки у данных пациентов нарушения циркуляторного и объемного компонентов транспорта кислорода проявлялись в виде повышения СИ — до 4,7 [4,3; 4,8] л  $\times$  мин<sup>-1</sup>/м<sup>2</sup>, УИ — до 47,7 [46,9; 50,3] мл/м<sup>2</sup>, ПНД — до 42,1 [35,9; 49,3] у.е.,  $\text{DO}_2$  — до 692,7 [631,4; 697,1] мл/(мин  $\times$  м<sup>2</sup>) и снижения ОПСС — до 23,2 [20,1; 26,8] кПа  $\times$  (л/мин)<sup>-1</sup>, то есть развитием гиперкинетического типа кровообращения. Нарушения тканевого компонента транспорта кислорода проявлялись повышением объема потребления кислорода — до 259,2 [213,3; 265,3] мл/(мин  $\times$  м<sup>2</sup>) и коэффициента утилизации кислорода — до 37,5 [33,8; 38,7]%, снижением коэффициента использования кислорода — до 26,2 [23,1; 27,9] мл/л к 3-м суткам. В свою очередь нормализация показателей объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода, водно-электролитного баланса и состояния жидкостных секторов отмечалась к 7–9-м суткам лечения.

У пациентов с тяжелыми метаболическими нарушениями и интоксикационным делирием к 5-м суткам преобладали признаки гипоксии, проявляющиеся снижением  $\text{pO}_2$  — до 60,4 [58,9; 62,7] мм рт. ст.,  $\text{SO}_2$  — до 89,1 [80,1; 93,3]% в артериальной крови, значительное повышением концентрации лактата в капиллярной крови — до 5,7 [4,1; 6,9] ммоль/л. Срыв компенсаторных механизмов циркуляторного компонента транспорта кислорода проявлялся резким снижением показателей центральной гемодинамики (СИ — до 1,8 [1,5; 2,0] л  $\times$  мин<sup>-1</sup>/м<sup>2</sup>), доставки кислорода тканям — до 233,1 [225,3; 242,7] мл/(мин  $\times$  м<sup>2</sup>), потребления кислорода — до 90,9 [81,7; 100,2] мл/(мин  $\times$  м<sup>2</sup>) и  $\text{KIO}_2$  — до 21,6 [20,0; 24,3] мл/л. Отмечалось изменение кислотно-основного состояния в сторону метаболического ацидоза ( $\text{pH}$  артериальной крови = 7,21 [7,15; 7,24]). У пациентов к 5-м суткам на фоне выраженных метаболических и электролитных нарушений выявлялось развитие внутриклеточной гипергидратации — до 3,1 [2,8; 5,9]% по данным биоимпедансометрии.

В целом полученные данные согласуются с результатами работы Л. Н. Галанкина (2016), доказавшего, что интоксикационный делирий следует рассматривать с позиции делириозного шока, учитывая выраженность метаболических нарушений.

В ходе работы было установлено, что у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК и выраженными метаболическими нарушениями и тяжелыми метаболическими нарушениями токсическое повреждение печени определялось повышением уровня аммиака в капиллярной крови — до 131 [94; 144] к 3-м суткам и 202 [189; 248] мкмоль/л к 5-м суткам. Поражение функции печени проявлялось увеличением в крови печеночных ферментов к 3-м суткам экзогенного психоза (АЛТ — до 130,2 [51,1; 210,1] и 151,7 [91,2; 157,9] Ед/л, АСТ — до 157,4 [99,8; 213,2] и 400,3 [97,3; 401,2] Ед/л). Нейротоксический эффект аммиака подтверждался наличием прямой связи с выраженностью психотического периода в ходе корреляционного анализа ( $r_{x,y} = 0,51$ ,  $p = 0,004$ ), а его влияние на длительность течения делирия было доказано в ходе проведения логистического регрессионного анализа. Полученные результаты не противоречат данным других исследований, доказывающих влияние аммиака на длительность токсической энцефалопатии [Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш., 2019].

В ходе работы было установлено, что у пациентов с интоксикационным делирием и выраженными метаболическими нарушениями при остром отравлении прекурсорами ГОМК отмечали повышение уровня плейотропного цитокина ИЛ-6 в крови — одного из

самых мощных факторов, стимулирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему человека к 3-м суткам — до 24,6 [6,2; 76,1] пг/л ( $p=0,02$ ), С-реактивного белка — до 36,3 [9,9; 95,6] мг/л ( $p=0,004$ ). Подтверждали повреждение мозговой ткани у данных пациентов повышением концентрации белка S-100 в сыворотке крови — до 37,2 [19,9; 43,8] нг/л к 3-м суткам наблюдения ( $p=0,002$ ).

В ходе исследования установлено, что постпсихотический астенический синдром и когнитивные нарушения были более выраженными у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК.

Осложнения течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК диагностировались в 30,1% случаях у пациентов с выраженными и тяжелыми метаболическими нарушениями и проявлялись в виде нозокомиальной пневмонии, системного рабдомиолиза в 2,4% случаях, полиорганной несостоятельности в 3,3% случаях, что не противоречит ранее полученным данным [Аревский О.В., Фрезе К.Л., 2023]. Установили, что длительность интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК статистически значимо больше и составляла 10 [7; 14] суток, чем при алкогольном делирии — 7 [5; 9] суток ( $p=0,02$ ), а по общему количеству наблюдаемых осложнений и летальных исходов группы не отличались. Летальный исход наблюдался только в группе пациентов с интоксикационным делирием и тяжелыми метаболическими нарушениями.

#### **Танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК.**

В ходе изучения 49 случаев наступления летального исхода на месте происшествия при острых отравлениях 4-ОБК установили патоморфологические изменения внутренних органов в виде увеличения размеров сердца на 60,0%, легких на 94,3%, печени на 15,4%, селезенки на 70,0% и почек на 21,1% от нормы. Установлено, что при достижении концентрации ГОМК в крови у мужчин равной 117,4 [88,4; 261,7] мг/л и 215,7 [195,1; 543,8] мг/л у женщин при аутопсии обнаруживали полнокровие и отек головного мозга, острую эмфизему и отек легких, неравномерное кровенаполнение сосудов сердца и внутренних органов.

При исследовании 12-и случаев летальности в стационаре установлено, что основной причиной наступления летального исхода в период до 1 суток стала острая церебральная, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, формирование цитотоксического отека головного мозга и отека легких.

В случае наступления летального исхода в стационаре с периодом более 1 суток причиной смерти являлась продолжительная токсико-гипоксическая энцефалопатия с формированием полиорганной (сердечно-сосудистой и дыхательной) несостоятельности, о чем свидетельствовали дистрофические изменения во внутренних органах, диагностированные в ходе проведения гистологического исследования. Безусловно, данные нарушения можно отнести к неспецифическим, влияние которых на тяжесть острых отравлений нейротропными ядами было доказано в работе Б. В. Батоцыренова (2002).

#### **Корреляты интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК**

В ходе проведения многомерного статистического анализа установлены предшествующие и провоцирующие интоксикационный делирий при остром отравлении прекурсорами ГОМК факторы. Из предшествующих факторов, имеющих прямую связь с началом формирования делирия, выделяются: возраст пациентов от 30 лет и старше, стаж систематического употребления ПАВ > 1 года, высокая среднесуточная доза 1,4-БД от 100 мл и больше. К провоцирующим факторам, имеющим прямую связь с началом формирования делирия, относятся: степень тяжести острого отравления прекурсорами

ГОМК по шкале PSS от 0,71 балла и выше, уровень лактата от 2,9 ммоль/л и выше и аммиака в капиллярной крови от 105 мкмоль/л и выше, АЛТ от 89,0 Ед/л и выше, АСТ от 159,1 ЕД/л и выше в крови. Для прогноза развития/не развития интоксикационного делирия дискриминантный анализ, позволил выделить определенный набор информативных показателей на основе расчета ЛДФ.

Прогностическая модель, согласно канонической линейной дискриминантной функции с координатами в дискриминантном пространстве, имеет вид:

$$F = -14,7 + 0,097 \times V_3 + 0,04 \times \text{АЛТ} + 0,05 \times \text{АСТ} + 0,06 \times \text{Ам} + 0,06 \times \text{Л},$$

где: F — функция КЛДФ;  $V_3$  — текущий возраст (лет); АЛТ — аланинаминотрансфераза (Ед/л); АСТ — аспаратаминотрансфераза (Ед/л); Ам — аммиак (мкмоль/л), Л — лактат (ммоль/л).

Согласно проведенному ROC-анализу, функция является валидной (площадь под кривой приближается к 1 и равна 0,95). Прогностическая точность модели классификационной матрицы составляет 75,2%, уровень значимости равен  $p < 0,001$ .

В свою очередь, из предикторов, обуславливающих развитие пролонгированного варианта течения делирия, выделяются: высокий уровень лактата и аммиака в капиллярной крови, высокое значение показателя напряженности дыхания (по данным биоимпедансометрии) и низкое значение артериовенозной разницы по кислороду в период 1-х суток делирия. Для прогноза развития кратковременного или пролонгированного вариантов делирия дискриминантный анализ позволил выделить определенный набор информативных показателей на основе расчета ЛДФ.

Прогностическая модель согласно коэффициентам КЛДФ с координатами в дискриминантном пространстве имеет вид:

$$F = -5,9 + 1,04 \times \text{Л} + 0,02 \times \text{Ам} + 0,08 \times \text{ПНД} - 0,04 \times \text{avDO}_2,$$

где F — функция КЛДФ; Л — лактат (ммоль/л), Ам — аммиак (мкмоль/л), ПНД — показатель напряженности дыхания (по данным биоимпедансометрии) (у. е.),  $\text{avDO}_2$  — артериовенозная разница по кислороду (мл/л).

Согласно ROC-анализу, функция является валидной (площадь под кривой приближается к 1 и равна 0,98). Прогностическая точность модели классификационной матрицы составляет 81,1%, уровень значимости равен  $p < 0,001$ .

Следует отметить, что разделение делирия на варианты по выраженности метаболических нарушений при остром отравлении прекурсорами ГОМК в доступной литературе не встречается. В разработке критериев данной классификации обратили внимание на выраженность гиперлактатемии и гипераммониемии, тяжесть делирия (по шкале DRS-R-98) в 1-е сутки, на длительность делирия и частоту развития осложнений (Таблица 3).

Таблица 3 — Классификация интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК

Вариант делирия	Классификационный признак			
	Выраженность метаболических нарушений в 1-е сутки	Общий балл по шкале DRS-R-98 в 1-е сутки	Длительность делирия	Частота осложнений
Делирий без выраженных метаболических нарушений	С уровнем лактата в капиллярной крови $\leq 2,3$ ммоль/л, с уровнем аммиака в капиллярной крови $\leq 88$ мкмоль/л)	$\leq 17$ баллов	$\leq 4$ суток	без осложнений

## Продолжение таблицы 3

Вариант делирия	Классификационный признак			
	Выраженность метаболических нарушений в 1-е сутки	Общий балл по шкале DRS-R-98 в 1-е сутки	Длительность делирия	Частота осложнений
Делирий с выраженными метаболическими нарушениями	С уровнем лактата в капиллярной крови от 2,3 до 3,8 ммоль/л, с уровнем аммиака в капиллярной крови от 89,0 до 129,0 мкмоль/л	$\geq 24$ баллов	$\geq 5$ суток	с высокой вероятностью развития осложнений (до 25,3%)
Делирий с тяжелыми метаболическими нарушениями	С уровнем лактата в капиллярной крови от 3,8 ммоль/л и более, с уровнем аммиака в капиллярной крови от 130,0 мкмоль/л и $>$	$\geq 24$ баллов	до 4–5 суток с переходом в угнетение сознания	с высокой вероятностью развития осложнений (до 100%)

**Клиническая эффективность применения многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием**

В ходе обследования и лечения 35 пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, в комплексной интенсивной терапии которых использован многокомпонентный препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат клинически значимый эффект наблюдался начиная с 5-х суток лечения, тяжесть интоксикационного делирия снизилась с 24 до 18 баллов по шкале DRS-R-98, а к 7-м суткам — до 10 баллов с полной редукцией симптомов интоксикационного делирия (Рисунок 3).



Рисунок 3 — Динамика выраженности интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК по шкале DRS-R-98 в зависимости от проводимой терапии, Ме; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между VI и VII группой — p



В свою очередь, при использовании комплексной терапии к 5-м суткам общий балл тяжести интоксикационного делирия составил 28 баллов ( $p = 0,001$ ), к 7-м сутками — 26 баллов ( $p = 0,0002$ ).

При использовании многокомпонентного препарата содержащего сукцинат и аргинина глутамат положительный клинический эффект достигался благодаря: восстановлению центральной гемодинамики (снижение СИ — с 4,1 [3,9; 4,2] до 3,2 [3,0; 3,8] л × мин<sup>-1</sup>/м<sup>2</sup>); улучшению кислородно-транспортной функции (снижению VO<sub>2</sub> с 249,9 [212,4; 268,1] до 547,5 [502,3; 561,3] мл/(мин × м<sup>2</sup>), DO<sub>2</sub> с 681,3 [631,6; 691,4] до 547,5 [502,3; 561,3] мл/(мин × м<sup>2</sup>), повышению КИО<sub>2</sub> с 28,7 [24,1; 30,4] до 34,3 [32,9; 38,4] мл/л); стабилизации водно-электролитного обмена и состояния жидкостных секторов организма; устранению гиперлактатемии (с 3,6 [3,1; 4,2] до 1,9 [1,0; 2,1] ммоль/л) и гипераммониемии (с 117 [88; 125] до 75 [69; 81] мкмоль/л) к 5-м суткам (Таблица 4).

Таблица 4 — Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием на фоне терапии с использованием многокомпонентного препарата содержащего сукцинат и аргинина глутамат (VI группа) и комплексной терапии (VII группа), Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Сутки	Группа пациентов	
		VI (n = 35)	VII (n = 35)
Аммиак, мкмоль/л	1-е	117 [88; 125]	129 [99; 130]
	3-е	90 [72; 96] <sup>%%, **</sup>	131 [94; 144] <sup>*</sup>
	5-е	75 [69; 81] <sup>%%%, ***</sup>	124 [89; 133]
	7-е	35 [20; 58] <sup>%%%, ***</sup>	74 [72; 100] <sup>***</sup>
Лактат, ммоль/л	1	3,6 [3,1; 4,2]	3,8 [3,1; 4,5]
	3	2,7 [2,1; 3,5] <sup>%%, **</sup>	4,3 [3,6; 5,1] <sup>*</sup>
	5	1,9 [1,0; 2,1] <sup>%%%, ***</sup>	4,1 [3,0; 4,4] <sup>*</sup>
	7	1,3 [1,1; 1,8] <sup>%%%, ***</sup>	1,5 [1,1; 1,9] <sup>***</sup>
СИ, л × мин <sup>-1</sup> /м <sup>2</sup>	1	4,1 [3,9; 4,2]	4,2 [3,9; 4,4] <sup>∞∞</sup>
	3	3,6 [3,2; 3,9] <sup>%%, *</sup>	4,7 [4,3; 4,8] <sup>∞∞, *</sup>
	5	3,2 [3,0; 3,8] <sup>%%, *</sup>	4,6 [3,6; 4,3] <sup>∞∞, *</sup>
	7	2,7 [2,0; 3,1] <sup>%%, **</sup>	3,5 [3,4; 4,1] <sup>∞, *</sup>
DO <sub>2</sub> , мл/(мин × м <sup>2</sup> )	1	681,3 [631,6; 691,4]	687,6 [644,6; 691,2]
	3	676,5 [632,3; 690,3] <sup>%, *</sup>	692,7 [631,4; 691,1] <sup>*</sup>
	5	547,5 [502,3; 561,3] <sup>%%, **</sup>	690,7 [627,1; 694,9] <sup>*</sup>
	7	524,5 [513,3; 589,3] <sup>%%, **</sup>	596,2 [580,1; 604,2] <sup>*</sup>
VO <sub>2</sub> , мл/(мин × м <sup>2</sup> )	1	249,9 [212,4; 268,1]	247,6 [220,1; 259,2]
	3	237,9 [200,0; 254,5] <sup>%, *</sup>	259,2 [213,3; 265,3] <sup>*</sup>
	5	158,9 [132,1; 181,1] <sup>%%%, ***</sup>	255,3 [210,3; 262,1] <sup>*</sup>
	7	143,1 [130,0; 171,0] <sup>%%%, ***</sup>	207,1 [185,3; 210,2] <sup>***</sup>
КИО <sub>2</sub> , мл/л	1	28,7 [24,1; 30,4]	28,4 [24,5; 29,5]
	3	33,4 [30,0; 35,9] <sup>%, *</sup>	26,2 [23,1; 27,9] <sup>*</sup>
	5	34,3 [32,9; 38,4] <sup>%, *</sup>	26,4 [22,2; 27,8] <sup>*</sup>
	7	36,7 [35,1; 38,9] <sup>%, *</sup>	30,1 [28,1; 35,2] <sup>*</sup>

*Примечание:* межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между VI и VII группой —  $p \leq 0,05$ , %% —  $p \leq 0,01$ , %%% —  $p \leq 0,001$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,001$  в сравнении с 1-и сутками

При оценке осложнений и исходов лечения было установлено, что в VI группе при использовании в лечении многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, длительность делирия сократилась до 7 [6; 8] суток ( $p=0,01$ ), в сравнении с VII группой при использовании комплексной терапии — 10 [7; 14] суток. Количество осложнений в VI группе сократилось до 11,4% в сравнении с VII группой, где данный показатель составил 37,1% ( $\chi^2=3,8$ ,  $p=0,04$ ). Из осложнений в обеих группах преобладала нозокомиальная пневмония.

Использование в комплексной терапии локальной гипотермии в лечении 10 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, сопровождалось развитием нежелательного явления в виде усиления психотического синдрома в структуре делирия на 20,8% (по шкале DRS-R-98 с 24 до 29 баллов), что послужило причиной досрочного прекращения использования данного метода. Было установлено, что применение локальной гипотермии не отразилось на длительности интоксикационного делирия, сроках пребывания пациентов в стационаре и частоте развития осложнений.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать вывод, что тяжесть острых отравлений прекурсорами ГОМК обусловлена не только депримирующим эффектом интермедиатов, а также и выраженностью метаболических нарушений. Пролонгированное течение делирия напрямую зависит от нейромедиаторного дисбаланса, нарушений центральной гемодинамики, системы транспорта кислорода, водно-электролитного баланса, состояния жидкостных секторов, а также выраженности метаболических нарушений. Применение метода лечения, направленного на патогенетические звенья патологического процесса, позволяет существенно снизить выраженность метаболических расстройств, улучшить клиническое течение интоксикационного делирия и, тем самым, сократить сроки пребывания пациентов в ОРИТ, а также в стационаре.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Итоги работы.** Целью настоящей работы явилось совершенствование методов диагностики и терапии острых отравлений прекурсорами ГОМК. При проведении многолетнего эпидемиологического анализа распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК было установлено увеличение количества данных отравлений с 2015 по 2024 гг. с тенденцией к дальнейшему росту, преимущественно у лиц мужского пола молодого трудоспособного возраста, что еще раз подчеркивает актуальность проблемы для практического здравоохранения.

В настоящей работе исследованы и разработаны теоретические и практические методы совершенствования диагностики и лечения острых отравлений прекурсорами ГОМК различной степени тяжести и их осложнений.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи. При использовании основных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования было установлено, что наиболее выраженными нарушениями при остром отравлении прекурсорами ГОМК являются токсические поражения центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сопровождающиеся грубыми метаболическими расстройствами, особенно у пациентов с систематическим употреблением прекурсоров ГОМК. Были установлены предикторы развития интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК: длительный стаж употребления, неблагоприятный токсикологический анамнез, наличие метаболических нарушений. Также было проведено исследование факторов, определяющих тяжесть течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, которое показало, что грубые нарушения со стороны центральной нервной системы, жизненно важных органов и систем, тяжелые метаболические расстройства являются определяющими.

При исследовании ведущих причин танатогенеза установлено, что при наступлении летального исхода в раннем периоде причинами его являются выраженное угнетение центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а причинами наступления смерти в более позднем периоде — полиорганная несостоятельность.

На основе исследования основных патогенетических звеньев предложены методы терапии фармакологической коррекции, направленные на максимально быстрое уменьшение глубины метаболических расстройств путем снижения гипоксии тканей и восстановления детоксицирующей функции печени, что привело к значительному улучшению клинического течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК.

**Перспективы дальнейшей разработки.** Данные эпидемиологического анализа указывают на четкие тенденции к увеличению встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК, что позволит планировать в практической медицине разработку профилактических мероприятий, а также поиск новых путей диагностики и лечения данных видов отравлений. Результаты настоящей работы могут быть использованы в диагностике и лечении токсико-гипоксических поражений головного мозга, сопровождающихся наличием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности с грубыми метаболическими нарушениями и нарушениями функции печени. В дальнейшем планируется проведение более детальных исследований токсико-гипоксических поражений головного мозга, системы дыхания и сердечно-сосудистой систем с целью расширения представлений о патогенезе химической травмы и совершенствования диагностики и лечения. В перспективе оправдано расширение представлений о патогенезе интоксикационного делирия при остром отравлении

различными токсикантами, в том числе новыми психоактивными веществами, с которыми будет сталкиваться врач-токсиколог.

## ВЫВОДЫ

1. В период с 2015 по 2024 гг. из 85 регионов Российской Федерации наибольшая встречаемость острых отравлений прекурсорами ГОМК отмечается в Санкт-Петербурге, с увеличением показателя с 0,2 до 18,3 на 100 тысяч населения к 2024 году и тенденцией к росту среди лиц молодого трудоспособного возраста мужского пола.

2. Острое отравление прекурсорами ГОМК легкой степени характеризуется нарушениями со стороны центральной нервной системы в виде угнетения сознания до уровня умеренного оглушения (по шкале комы Глазго 13–14 баллов). При средней степени отравления отмечаются нарушения со стороны центральной нервной системы в виде угнетения сознания до уровня сопора (по шкале комы Глазго 9–10 баллов), сердечно-сосудистой системы в виде гипокINETического типа кровообращения с брадикардией и гипотонией. При тяжелой степени отравления отмечаются отек белого вещества головного мозга в теменно-затылочной области, снижение перфузионных параметров вещества головного мозга, нарушения со стороны центральной нервной системы в виде угнетения сознания до уровня комы (по шкале комы Глазго менее 7-8 баллов), со стороны сердечно-сосудистой системы в виде гипокINETического типа кровообращения с выраженной брадикардией и гипотонией, со стороны дыхательной системы в виде брадипноэ, выраженные метаболические расстройства (гиперлактатемия, гипераммониемия), нарушения со стороны жидкостных секторов организма в виде клеточной гипергидратации и внеклеточной дегидратации, электролитные расстройства в виде гипокалиемии и гипонатриемии.

3. Клиническая картина интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК характеризуется тремя основными вариантами: делирий без выраженных метаболических расстройств, сопровождающийся умеренно выраженным психотическим синдромом (по шкале DRS-R-98 до 17 баллов), длительностью до 4 суток; делирий с выраженными метаболическими расстройствами, проявляющийся выраженным психотическим синдромом (по шкале DRS-R-98 до 28 баллов) с комбинированными зрительными и слуховыми истинными галлюцинациями, длительностью до 10 суток; делирий с тяжелыми метаболическими расстройствами, характеризующийся психотическим синдромом (по шкале DRS-R-98 до 24 баллов), длительностью до 5 суток с последующим переходом в аменцию, развитием коматозного состояния и полиорганной несостоятельности.

4. Предикторами развития интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК являются длительный стаж употребления прекурсоров ГОМК, высокая среднесуточная доза токсикантов, неблагополучный наркологический анамнез, средняя и тяжелая степень острого отравления прекурсорами ГОМК с метаболическими расстройствами (гиперлактатемия, гипераммониемия).

5. Факторами, определяющими длительность течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, являются высокие значения цитолитических ферментов, лактата и аммиака, значение показателя напряженности дыхания по данным биоимпедансометрии более 23 у.е. и низкое значение артериовенозной разницы по кислороду.

6. Основными патоморфологическими признаками при остром отравлении прекурсорами ГОМК у погибших на месте происшествия являются: концентрация 4-оксобутановой кислоты в крови — 195,2 [117,1; 343,4] мг/л; полнокрое и отек

головного мозга, острая эмфизема и отек легких; неравномерное кровенаполнение сосудов сердца и внутренних органов; белковая дистрофия и очаговая фрагментация миокарда; очаговая паренхиматозная дистрофия печени. У пациентов с досуточной летальностью основными признаками являются отек головного мозга и легких. У пациентов с летальным исходом в поздние сроки определяются дистрофические изменения во внутренних органах.

7. Использование многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, в терапии интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК приводит к снижению выраженности клинических проявлений (по шкале DRS-R-98 с 24 [21; 24] до 10 [10; 11] баллов на -58,3%) к 7-м суткам терапии в исследуемой группе, с достоверным отличием от группы сравнения, где выраженность клинических проявлений делирия уменьшилась статистически значимо к 10-м суткам при использовании комплексной терапии.

8. Включение в интенсивную терапию интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, приводит к редукции интоксикационного делирия за счет восстановления объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода, коррекции метаболических расстройств, что проявляется снижением лактата до уровня 1,9 [1,0; 2,1] ммоль/л (против уровня лактата в группе сравнения — 3,6 [3,1; 4,2] ммоль/л) и аммиака до уровня 75 [69; 81] мкмоль/л (против уровня аммиака — 117 [88; 125] мкмоль/л в группе сравнения) в крови к 5-м суткам.

9. Использование в комплексной терапии локальной гипотермии при остром отравлении прекурсорами ГОМК, осложненном интоксикационным делирием, приводит к прогрессированию психотического синдрома.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При остром отравлении прекурсорами ГОМК, осложненном интоксикационным делирием, рекомендуется использование в составе комплексной интенсивной терапии многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту в дозе 20 мл на 400 мл 5–10% раствора глюкозы 2 раза в сутки и аргинина глутамат по 5 мл 40% раствора на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида 2 раза в сутки, с интервалом 8 часов, курсом 7 дней.

2. Для оценки степени тяжести и контроля эффективности проводимого лечения острого отравления прекурсорами ГОМК, осложненного интоксикационным делирием, рекомендуется оценка уровня гиперлактатемии и гипераммониемии: уровень лактата свыше 3,8 ммоль/л и аммиака свыше 130,0 мкмоль/л в крови следует рассматривать как признаки тяжелого течения делирия.

3. Для своевременной диагностики интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК рекомендуется использовать разработанную классификацию, учитывающую выраженность метаболических расстройств и предложенные модели оценки вероятности развития делирия и вариантов его течения при остром отравлении прекурсорами ГОМК.

4. При остром отравлении прекурсорами ГОМК, осложненном интоксикационным делирием, не рекомендуется использование локальной гипотермии ввиду высокой вероятности прогрессирования психотического синдрома.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

1. Развитие делириозного синдрома при остром отравлении 1,4-бутандиолом / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, С.И. Глушков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12. – С. 53-56. – DOI 10.17116/jnevro201811812153.
2. Эпидемиологический анализ распространенности и структуры острых отравлений в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара) / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, И.А. Шикалова, А.М. Антонова // Токсикологический вестник. – 2019. – № 4(157). – С. 4-8.
3. Острое тяжелое пероральное отравление 1,4-бутандиолом и этанолом с развитием коматозного состояния / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, В.Е. Савелло, Б.В. Батоцыренов, А.М. Антонова, Т.А. Шумакова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 3. – С. 77-81. – DOI 10.17116/jnevro202012003177.
4. **Синенченко А.Г.**, Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. Метаболические нарушения при делириозном синдроме у больных с острыми отравлениями гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором// Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 210-214.
5. Анализ структуры острых отравлений современными психоактивными веществами / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, В.В. Шилов, Б.В. Батоцыренов, О.Л. Балабанова, И.А. Шикалова // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 569-574. – DOI 10.33029/0016-9900-2020-99-6-569-574.
6. **Синенченко, А.Г.** Оптимизация интенсивной терапии делириозного синдрома при отравлениях 1,4-бутандиолом / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 85-93. – DOI 10.15360/1813-9779-2020-3-85-93.
7. Эпидемиология острых отравлений гамма-гидроксимасляной кислотой в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара) / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, О.Л. Балабанова // Токсикологический вестник – 2021. – №2(167). – С. 33-40. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-33-40
8. Патоморфологические изменения внутренних органов при острых отравлениях 4-оксибутановой кислотой (по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы) / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Т.В. Горбачева, Г.И. Синенченко, Б.В. Батоцыренов // Токсикологический вестник. – 2021. – № 3(168). – С. 28-34. – DOI 10.36946/0869-7922-2021-29-3-28-34.
9. Особенности метаболических расстройств и факторы риска развития осложнений делирия при острых тяжелых отравлениях этанолом / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, А.Л. Коваленко, Г.И. Синенченко, Ч.Б. Батоцыренов // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2021. – № 2. – С. 110-116. – DOI 10.17116/anaesthesiology2021021110
10. **Синенченко, А.Г.** Диагностика и лечение острых отравлений 1,4-бутандиолом, осложненных делирием / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 367-371. – DOI 10.14300/mnnc.2021.16087.
11. Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция / **А.Г. Синенченко**, Ч.Б. Батоцыренов, А.Н. Лодягин, Г.И. Синенченко, А.Л. Коваленко //

Общая реаниматология. – 2021. – Т. 17, № 6. – С. 42-48. – DOI 10.15360/1813-9779-2021-6-42-48.

12. Структура острых химических отравлений в период пандемии Covid-19 (по данным многопрофильного стационара) / А.Н. Лодягин, **А.Г. Синенченко**, В.В. Шилов, Б.В. Батоцыренов, Г.И. Синенченко // Токсикологический вестник. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 4-11. – DOI 10.47470/0869-7922-2022-30-1-4-11.

13. Влияние гипераммониемии на течение делириозного синдрома при острых тяжёлых отравлениях 1,4-бутандиолом и способы её коррекции / А.Н. Лодягин, **А.Г. Синенченко**, Б.В. Батоцыренов, Г.И. Синенченко // Токсикологический вестник. – 2022. – Т. 30, № 4. – С. 223-230. – DOI 10.47470/0869-7922-2022-30-4-223-230.

14. Изменения показателей вегетативной нервной системы при острых отравлениях 1,4-бутандиолом, осложнённых абстинентным синдромом / А.Н. Лодягин, **А.Г. Синенченко**, А.Л. Куцало, Б.В. Батоцыренов, С.В. Кузнецов // Токсикологический вестник. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 157-162. – DOI 10.47470/0869-7922-2023-31-3-157-162.

15. Роль токсикологической службы в системе мониторинга наркоситуации: проблемы и пути совершенствования / И.А. Шикалова, А.Н. Лодягин, И.М. Барсукова, А.М. Панов, **А.Г. Синенченко** // Токсикологический вестник. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 142-149. – DOI 10.47470/0869-7922-2023-31-3-142-149.

16. Случай благоприятного исхода острого перорального отравления смесью наркотических и психоактивных веществ тяжёлой степени, осложнённого развитием острой дыхательной недостаточности и экзотоксического шока (клиническое наблюдение) / Р.А. Нарзикулов, А.Н. Лодягин, **А.Г. Синенченко**, Ч.Б. Батоцыренов, Б.Р. Рустамов, И.А. Лисица, Н.Д. Запасников // Токсикологический вестник. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 150-156. – DOI 10.47470/0869-7922-2023-31-3-150-156.

17. Новые возможности эффективного установления личности неизвестных пациентов токсикологического профиля (случай из практики) / С.В. Кузнецов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, В.Л. Рейнюк, **А.Г. Синенченко**, Б.С. Литвинцев, А.А. Кузнецова, Н.А. Кирсанов // Токсикологический вестник. – 2023. – Т. 31, № 4. – С. 255-261. – DOI 10.47470/0869-7922-2023-31-4-255-261.

18. «Токсикологический» ли пациент, и пациент ли по статусу? (Случай из практики) / С.В. Кузнецов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, В.Л. Рейнюк, М.И. Сафоев, **А.Г. Синенченко**, А.А. Кузнецова, Н.А. Кирсанов // Медицинская наука и образование Урала. – 2024. – Т. 25, № 1(117). – С. 115-119. – DOI 10.36361/18148999\_2024\_25\_1\_115.

19. Танатогенез и судебно-медицинская оценка тяжёлых острых отравлений метадонном / Ч.Б. Батоцыренов, С.В. Кузнецов, А.Н. Лодягин, В.Л. Рейнюк, Ю.А. Молин, Б.С. Литвинцев, Д.В. Климанов, А.А. Кузнецова, **А.Г. Синенченко**, Н.А. Кирсанов, Х.С. Исхаев // Судебная медицина. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 334-344. – DOI 10.17816/fm16099.

20. Ретроспективный эпидемиологический анализ распространенности случаев острых отравлений прекурсорами ГОМК в Санкт-Петербурге за период с 2015 по 2023 гг / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, С.В. Кузнецов, О.Л. Балабанова, И.А. Шикалова, Р.А. Нарзикулов // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2024. – Т. 25, № 1. – С. 242-256.

## ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Патент №2676698 С1 Российская Федерация, МПК А61К31/194 (2006.01), А61К31/7052 (2006.01), А61К31/525 (2006.01). Способ лечения интоксикационных психозов по типу делириозного помрачения сознания: № 2017138049: заявл. 31.10.2017: опубл. 10.01.2019 / А.Н. Лодягин, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, **А.Г. Синенченко**.; патентообладатель Государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

2. Патент №2761467 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/198 (2006.01), А61Р 39/06 (2006.01). Способ лечения острых отравлений 1,4-бутандиолом на основе фармакологической коррекции гипераммониемии у больных с делириозным синдромом: №2020139156: заявл. 27.11.2020: опубл. 08.12.2021 / **А.Г. Синенченко**, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов.; патентообладатель Государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе).

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

1. Отравления амфетаминами, метамфетаминами, синтетическими катинонами и прекурсорами ГОМК. Клинические рекомендации: Год утверждения (частота пересмотра): 2024. ID: 8791 / А.Н. Лодягин, И.А. Шикалова, **А.Г. Синенченко**, В.Л. Рейнюк [и др.] // М-во здравоохранения Рос. Федерации, Межрегиональная благотворительная общественная организация «Ассоциация клинических токсикологов», Общероссийская общественная организация «Российское общество скорой медицинской помощи». – 69 с. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/879\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/879_1/) (дата обращения: 04.03.2025).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1,4-БД	—	1,4-бутандиол
4-ОБК	—	4-оксобутановая кислота
$\alpha$ -PVP	—	альфа-пирролидинопентиофенон
$avDO_2$	—	артериовенозная разница по кислороду
APACHE II	—	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BE	—	избыток оснований
CBF	—	cerebral blood flow, церебральный кровоток
CBV	—	cerebral blood volume, церебральный объем крови
Cho/Cr	—	соотношение концентрации нейрометаболитов холин/креатин
DRS-R-98	—	Delirium Rating Scale – R – 98, шкала оценки тяжести делирия
$DO_2$	—	доставка кислорода
FAB	—	The Frontal Assessment Battery, батарея лобной дисфункции
HU	—	единиц Хаунсфильда
MoCA	—	The Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивной дисфункции
pH	—	отрицательный логарифм концентрации ионов $H^+$
$paO_2$	—	парциальное давление $O_2$ в артериальной крови
$paCO_2$	—	парциальное давление $CO_2$ в артериальной крови
PSS	—	Poisoning Severity Score, шкала оценки тяжести отравления



RASS	—	Richmond Agitation-Sedation Scale, ричмондская шкала возбуждения и седации
SO <sub>2</sub>	—	сатурация гемоглобина кислородом
VCO <sub>2</sub>	—	объем выделения углекислого газа
VO <sub>2</sub>	—	объем потребления кислорода
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГБЛ	—	γ-бутиролактон
ГОМК	—	γ-оксималяная кислота
ДС	—	дыхательная система
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИЛ	—	интерлейкин
КИО <sub>2</sub>	—	коэффициент использования кислорода
КЛДФ	—	каноническая линейная дискриминантная функция
КОС	—	кислотно-основное состояние
КТ	—	компьютерная томография
КУО <sub>2</sub>	—	коэффициент утилизации кислорода
ЛДФ	—	линейная дискриминантная функция
ОДН	—	острая дыхательная недостаточность
ОПСС	—	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ	—	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	—	острая сердечно-сосудистая недостаточность
ПАВ	—	психоактивные вещества
ПНД	—	показатель напряженности дыхания
САД	—	среднее артериальное давление
СИ	—	сердечный индекс
ССС	—	сердечно-сосудистая система
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УИ	—	ударный индекс
ХТИ	—	химико-токсикологическое исследование
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦОО	—	центр острых отравлений
ЧД	—	частота дыхания
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭЭГ	—	электроэнцефалография