

Государственное бюджетное учреждение  
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи  
имени И. И. Джанелидзе»

На правах рукописи

СИНЕНЧЕНКО АНДРЕЙ ГЕОРГИЕВИЧ

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ  
ПРЕКУРСОРАМИ ГАММА-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ**

3.3.4. Токсикология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
Лодягин Алексей Николаевич  
доктор медицинских наук, доцент

г. Санкт-Петербург — 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1    СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСИКОЛОГИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1    Распространенность острых отравлений прекурсорами ГОМК в мире (современное состояние проблемы).....	17
1.2    Общая характеристика, физико-химические свойства прекурсоров ГОМК, обстоятельства острых отравлений, химико-токсикологическая диагностика .....	19
1.3    Токсичность прекурсоров ГОМК .....	21
1.4    Пути поступления в организм, токсикокинетика и токсикодинамика прекурсоров ГОМК.....	22
1.4.1    Пути поступления и токсикокинетика прекурсоров ГОМК .....	22
1.4.2    Токсикодинамика прекурсоров ГОМК .....	25
1.5    Клиническая картина острых отравлений прекурсорами ГОМК.....	27
1.6    Фармакотерапия острых отравлений прекурсорами ГОМК.....	29
1.7    Заключение к главе I .....	31
ГЛАВА 2    МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	33
2.1    Объект, предмет исследования, единицы наблюдения .....	33
2.2    Этапы исследования и общая характеристика пациентов .....	34
2.3    Методы исследования и объем проведенных обследований .....	41
2.3.1    Методы диагностики пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК и объем проведенных обследований .....	41
2.3.2    Методы определения прекурсоров ГОМК в биосредах .....	44
2.3.3    Метод определения содержания в крови С-реактивного белка, ИЛ-6, белка S100, лактата и аммиака в капиллярной крови .....	44
2.3.4    Методы оценки системы транспорта кислорода и кислотно- щелочного равновесия .....	44
2.3.5    Метод оценки функционального состояния нервной системы и вегетативной регуляции .....	45
2.3.6    Метод клинико-рентгенологической оценки состояния головного мозга и церебрального кровотока .....	45
2.3.7    Электроэнцефалография .....	46
2.3.8    Клинико-эпидемиологический метод исследования .....	47
2.3.9    Клинико-психопатологический метод исследования .....	48

2.3.10	Метод оценки состояния центральной гемодинамики, жидкостных секторов организма при использовании интегральной реографии .....	48
2.3.11	Метод локальной гипотермии в лечении пациентов с делирием .....	48
2.3.12	Методы оценки эффективности проводимой терапии .....	49
2.3.13	Методы статистической обработки результатов исследования .....	49
2.4	Заключение к главе 2 .....	51
<b>ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК .....</b>		
	<b>ГОМК .....</b>	<b>52</b>
3.1	Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах Российской Федерации .....	52
3.2	Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди жителей Санкт-Петербурга .....	56
3.3	Сравнительный анализ встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК изолированно и в сочетании с другими ПАВ (по данным ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе) .....	61
3.4	Характеристика исходов острых отравлений прекурсорами ГОМК (по данным ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе).....	62
3.5	Частота интоксикационного делирия в общей структуре острых отравлений прекурсорами ГОМК (по данным ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе) .....	65
3.6	Заключение к главе 3 .....	66
<b>ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК.....</b>		
	<b>ГОМК.....</b>	<b>67</b>
4.1	Особенности фоновой и сопутствующей патологии у пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК .....	68
4.2	Особенности клинической картины острого отравления прекурсорами ГОМК .....	69
4.2.1	Особенности токсического поражения ЦНС при острых отравлениях прекурсорами ГОМК.....	73
4.2.1.1	Изменение плотности вещества головного мозга у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК (по данным КТ головного мозга).....	78
4.2.1.2	Изменение церебральной перфузии у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени .....	79
4.2.1.3	Нейрофизиологическая характеристика пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени .....	80
4.2.1.4	Изменение соотношения концентрации нейрометаболитов головного мозга у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени по данным мультивоксельной <sup>1</sup> H-MР-спектроскопии .....	82

4.2.1.5	Нейрокогнитивные нарушения у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК .....	83
4.2.1.6	Изменения показателей вегетативной нервной системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК.....	88
4.2.2	Особенности токсического поражения системы органов дыхания при острых отравлениях прекурсорами ГОМК .....	89
4.2.3	Особенности токсического поражения сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК .....	90
4.2.4	Особенности токсического поражения печени при острых отравлениях прекурсорами ГОМК.....	93
4.2.5	Особенности метаболических нарушений при острых отравлениях прекурсорами ГОМК .....	94
4.2.6	Особенности токсического поражения мышечной системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК .....	95
4.2.7	Особенности токсического поражения почек при острых отравлениях прекурсорами ГОМК .....	95
4.2.8	Нарушения водно-электролитного баланса и состояния жидкостных секторов при острых отравлениях прекурсорами ГОМК .....	97
4.2.9	Особенности токсического поражения желудочно-кишечного тракта при острых отравлениях прекурсорами ГОМК .....	98
4.2.10	Особенности токсического поражения системы крови при острых отравлениях прекурсорами ГОМК.....	98
4.3	Характеристика исходов острых отравлений прекурсорами ГОМК .....	99
4.4	Заключение к главе 4 .....	100
<b>ГЛАВА 5 ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ ПРИ ОСТРОМ</b>		
	<b>ОТРАВЛЕНИИ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК.....</b>	<b>103</b>
5.1	Клинико-психопатологические особенности интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК .....	103
5.2	Динамика изменений клинико-лабораторных показателей у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК .....	115
5.3	Динамика изменений показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненном интоксикационным делирием.....	121
5.4	Показатели системы транспорта кислорода и центральной гемодинамики у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием.....	123
5.5	Изменения показателей жидкостных секторов и водно-электролитного баланса организма при остром отравлении прекурсорами ГОМК, осложненном интоксикационным делирием .....	127

5.6	Заключение к главе 5 .....	130
ГЛАВА 6	ТАНАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК .....	133
6.1	Танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК при летальном исходе на месте происшествия .....	133
6.2	Танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК (госпитальная летальность).....	138
6.3	Заключение к главе 6 .....	148
ГЛАВА 7	КОРРЕЛЯТЫ ИНТОКСИКАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК .....	149
7.1	Корреляты интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК .....	149
7.2	Корреляты тяжести и длительности интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК .....	154
7.3	Разработка классификации интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК .....	161
7.4	Заключение к главе 7 .....	162
ГЛАВА 8	ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК, ОСЛОЖНЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИОННЫМ ДЕЛИРИЕМ .....	164
8.1	Клиническая эффективность применения многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамата, у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием .....	164
8.2	Клиническая эффективность локальной гипотермии в составе комплексной терапии в лечении пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием .....	181
8.3	Заключение к главе 8 .....	183
ГЛАВА 9	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	185
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	200
	ВЫВОДЫ.....	202
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	205
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	206
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	209

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время проблема диагностики и лечения острых отравлений прекурсорами  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты (ГОМК) является крайне актуальной в клинической токсикологии [164, 181, 229, 314]. Острые отравления наркотическими и психоактивными веществами (ПАВ) занимают второе место в общей структуре химической травмы, более 25% из них относятся к тяжелым и крайне тяжелым [46, 47, 50, 67, 82, 174, 266, 302, 337, 372, 378]. 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 [44, 46, 47, 50, 54, 60, 76, 128, 134, 137, 143, 164, 174, 181, 192, 194, 221, 227, 229, 263, 266, 271, 285, 302, 337, 358, 372, 378]. Кроме того, известен факт, что препараты, блокирующие ГАМК-ергическую передачу, отличаются высокой токсичностью [28].

Также актуальность проблемы определяется наиболее высокой частотой отравлений прекурсорами ГОМК в группе лиц молодого трудоспособного возраста, прогрессирующей течением 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 (ОДН) центрального генеза, аспирация и пневмония, обуславливающие необходимость длительного пребывания пациентов в отделении реанимации [54, 76, 207, 283, 296, 313, 347, 350, 386].

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 [12, 64]. 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 (1,4-БД), а также гистологические и морфологические изменения внутренних органов лабораторных животных, подвергшихся воздействию данного токсиканта [13, 16, 25, 79, 371]. Экспериментально доказано, что причиной комы у живот-

ных является депримирующее действие ГОМК, угнетение дыхательной системы и развитие метаболического лактат-ацидоза [13]. 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 [207, 284, 346, 361].

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 человека остаются неизученными. Также не изучен танатогенез острых смертельных отравлений прекурсорами ГОМК. Кроме того, не исследованы предикторы, приводящие к формированию интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, не разработана 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 свою недостаточную эффективность [167, 242, 291, 307, 320].

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 [12, 50, 64, 70]. 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 [75].

**Степень разработанности темы.** Анализ данных литературных источников 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. Эпидемиологический анализ встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди жителей Российской Федерации представлен за период с 2021 по май 2023 гг., 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 данных лабораторных 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, однако до настоящего времени в литературе не описаны его клинико-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.

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 клинико-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 соответ-

ствии со шкалами PSS, APACHE II, показателями нейрокогнитивных исследований, клинико-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 и сопутствующей 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, отягощенный наркологический анамнез, 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, клинико-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.

**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 Бенъямини–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» МЗ РФ (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 «Джанелидзеvские 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 «Политравма» (Санкт-Петербург, 2022).

Материалы диссертационного исследования используются в учебной работе при проведении лекционных и практических (семинарских) занятий на кафедре кли-

нической 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.

**Личный вклад автора** в исследование заключался в организации и проведении диссертационного исследования, разработке программы исследования, выборе методов исследования, сборе информации, статистической обработке и анализе полу-

ченных 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%.

**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).

## **ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТОКСИКОЛОГИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1 Распространенность острых отравлений прекурсорами ГОМК в мире (современное состояние проблемы)**

Проблема распространения наркомании, злоупотребления наркотическими и психотропными веществами остается на сегодняшний день актуальной во всех стран [2, 18, 22, 30, 36, 37, 49, 67, 97, 121, 145, 164, 181, 209, 243, 312, 314, 324, 358, 366, 368].

Информация о распространении употребления ГОМК и ее прекурсоров среди населения, как нашей страны, так и зарубежных стран, ограничена [39, 44, 55, 78, 84, 97, 234, 374, 380].

Статистические данные указывают на то, что прекурсоры ГОМК распространены для использования среди: лиц молодого возраста во время посещения ночных клубов [54, 207, 283, 296, 313, 347, 350, 386]; беременных женщин, страдающих наркотической зависимостью [342]; пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством [183]; несовершеннолетних детей и подростков [109, 312]; лиц с нетрадиционной сексуальной ориентацией [146, 179, 220, 267, 273, 323, 345]; ВИЧ-инфицированных [191, 317, 330, 344]. Необходимо отметить, что наибольшее распространение употребления данных токсикантов с 2014 года наблюдается в Швеции, Соединенных Штатах, Новой Зеландии, Канаде, Китае, Австралии и Нидерландах, а низкое – в Соединенном Королевстве, Шотландии, Юго-Западной Англии, Северной Ирландии [46, 47, 50, 54, 67, 134, 137, 143, 164, 174, 181, 186, 221, 227, 263, 266, 271, 285, 302, 337, 358, 372, 378]. В Европе, Австралии и США за последнее десятилетие увеличилось количество зависимых от ГБЛ [171, 256, 310, 320]. Лица, употребляющие данные токсиканты, чаще совершают уголовные преступления, дорожно-транспортные происшествия и административные правонарушения [57, 109, 110, 147, 250].

Ученые Австралийского национального комитета установили, что с 2012 по 2019 гг. общее количество обращений, связанных с употреблением ГОМК и ее прекурсоров, увеличилось на 147%, с 2015 по 2021 год — на 114%, среди мужчин — на 68,7%, женщин — на 37,9% [138, 260, 376, 377]. Установлено, что острые отравления

прекурсорами ГОМК остаются на пятом месте из числа отравлений ПАВ [180, 201, 338]. По данным швейцарских исследователей, было показано, что возраст лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу последствий употребления ГОМК и её прекурсоров, находится в пределах от 29 до 37 лет. Чаще поступают лица мужского пола в состоянии психомоторного возбуждения или комы с сочетанным употреблением токсикантов и алкоголя. Среднее время восстановления сознания составляет 90 минут (диапазон 3–400 минут) [322]. В другом исследовании указывается, что доля женщин с острым отравлением прекурсорами ГОМК, обратившихся за медицинской помощью, увеличилась за последние годы до 37,9%, доля мужчин — до 49,1%. Средний возраст пострадавших составляет 25–36 лет, чаще поступают с сочетанным употреблением прекурсоров ГОМК и амфетаминов в состоянии психомоторного возбуждения и глубокой комы [151]. Ряд авторов указывает на то, что с острыми отравлениями изучаемыми токсикантами в стационар поступают как мужчины, так и женщины молодого возраста, от 21 до 46 лет [163, 244, 343, 370, 380], проходящие обучение в учебных заведениях [279], страдающие полинаркоманией [144, 172, 177, 197, 273, 274, 286, 292, 293, 303, 359, 387, 389] или зависимостью от алкоголя [380].

В РФ установлена отрицательная динамика встречаемости расстройств, связанных с употреблением прекурсоров ГОМК, среди жителей ряда регионов РФ за период с 2021 по май 2023 гг. [76, 87]. По причине отсутствия в МКБ-10 отдельной рубрики для данного вида отравлений многолетняя эпидемиологическая оценка заболеваемости данной патологией в РФ не проводилась [87].

К основным причинам острых отравлений прекурсорами ГОМК относятся: низкая себестоимость, значительные объемы производства, использование в разных сферах деятельности человека, высокая степень доступности для населения 1,4-БД низкой концентрации, отсутствие осведомленности о последствиях их приема, невозможность ограничения свободного распространения из-за активного промышленного использования [265, 259, 335, 352, 363, 288] и недостаточная юридическая оценка последствий их свободной продажи [57].

Показатель смертности от употребления ГОМК и ее прекурсоров остается невысоким [144, 172, 227].

В доступных литературных источниках сведения об употреблении других прекурсоров ГОМК, таких как  $\gamma$ -валеролактон и  $\gamma$ -кродонолактон, не представлены.

## 1.2 Общая характеристика, физико-химические свойства прекурсоров ГОМК, обстоятельства острых отравлений, химико-токсикологическая диагностика

Фармакологические и токсикологические свойства ГОМК известны с 1960 года и подробно изложены в работах зарубежных и отечественных авторов [11, 13, 16, 87, 123, 188, 196, 240, 356, 361, 380].

Гамма-оксимасляная кислота — имеет молекулярную формулу —  $C_4H_8O_3$  [11, 87, 140, 217, 378]. ГОМК представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, легко растворимый в воде, растворимый в этаноле [361]. Молярная масса составляет — 104,1 г/моль. Является соединением натриевой (126 г/моль) и калиевой (142,19 г/моль) солей. Водные растворы имеют слабощелочную реакцию среды [11, 16]. К лекарственным средствам ГОМК относится натрия оксибутират, препарат предназначен для ингаляционной общей анестезии. В зависимости от дозы препарат обладает снотворным и антигипоксическим действием, ноотропной активностью, а также центральным миорелаксирующим эффектом. В высоких дозах вызывает сон и состояние наркоза, оказывает противошоковое действие [4, 19, 20, 33, 48, 58, 61, 70, 79, 85, 93, 105, 124, 237, 264, 327]. Натрия оксибутират нашел широкое использование в хирургии, акушерстве, педиатрии и других направлениях медицины [7, 53, 108, 163, 201, 230, 233, 239, 340, 348, 349, 360, 373, 381].

С наркотической целью ГОМК активно использовалась в последние десятилетия двадцатого века, в том числе для получения анаболического эффекта [159, 175, 188, 224, 285, 295, 378]. Применялась в преступных целях [129, 140, 163, 175, 178, 213, 217, 262, 273, 326, 380]. В качестве рекреационного вещества использовалась как в растворе, так и в твердом виде [271].

Известно, что у ГОМК существуют несколько предшественников (прекурсов): эндогенных (ГБЛ, 1,4-БД,  $\gamma$ -кетонолактон); синтетических ( $\gamma$ -валеролактон и тетрагидрофуран) [25, 175, 226]. ГБЛ и 1,4-БД были обнаружены раньше ГОМК, причем анестезирующие свойства ГБЛ изучались на животных с 1947 года [341], была доказана депримирующая активность 1,4-БД [13, 87]. Прекурсоры ГОМК не были признаны в качестве средств для общей анестезии по причине отсутствия выраженных обезболивающих и миорелаксантных эффектов [363], их использование в медицине привело к многочисленным побочным эффектам, включая случайные миокло-

нические движения, брадикардию, тошноту, рвоту, галлюцинации, угнетение дыхания и апноэ [229, 363].

Органическое соединение 1,4-БД — имеет молекулярную формулу —  $C_4H_{10}O_2$ . Плохо растворим в неполярных растворителях, растворим в этаноле, маслах, хорошо смешивается с водой, минеральными и органическими маслами, ацетоном [13, 25, 50, 87].

Бутиролактон — имеет молекулярную формулу  $C_4H_6O_2$ , растворим в метаноле, этаноле, ацетоне, бензоле, этиловом эфире, хлороформе, хорошо смешивается с водой, имеет кислотность 4,5 рКа, трудно растворим в алканах и циклоалканах [11]. В сильнощелочных условиях (рН 12,0) ГБЛ гидролизуется в ГОМК в течение нескольких минут [11]. Тепло и холод снижают скорость гидролиза ГБЛ [300]. В спиртовых напитках в кислых условиях ГБЛ реагирует с этанолом или метанолом с образованием соответствующих этиловых и метиловых эфиров ГОМК [261]. Установлено, что ГОМК и ГБЛ обнаруживаются в белом и красном вине из винограда: в красном винном вермуте (ГОМК — 8,2 мг/л), хересе (ГОМК — 9,7 мг/л), портвейне (ГБЛ), красном вине (ГОМК — 4,1–21,4 мг/л) и белом вине (ГОМК — < 3–9,6 мг/л) [218]. Органическое соединение ГБЛ в промышленности используется в качестве растворителя в некоторых влажных алюминиевых электролитических конденсаторах [23, 50].

Следует отметить, что диагностика отравления ГОМК на догоспитальном этапе крайне затруднительна, а аналитических тестов на определение токсиканта в биологических средах не разработано [11, 40, 128, 166]. Известно, что для качественного и количественного определения ГОМК в биологических средах используется ряд аналитических методов, включая газовую или жидкостную хроматографию [11, 40, 77, 79, 128, 164, 198, 199, 203, 208, 212, 384], ЯМР-спектроскопию [205]. Установлено, что 3,4-дигидроксимасляная кислота, 2,4-дигидроксимасляная кислота и гликолевая кислота, производимые путем окислительного метаболизма ГОМК, являются потенциальными биомаркерами для обеспечения диагностики интоксикации ГОМК [247]. С помощью твердофазной микроэкстракции полного испарения можно провести идентификацию ГОМК в алкогольных напитках [193]. С целью количественной оценки как ГБЛ, так и ГОМК предложен метод спектрометрии UV/Vis [328]. Указывается на эффективность нового экспресс-теста «DrugCheck GHB Single Test» и иммунохимического анализатора «Viva-E» с целью идентификации ГОМК в моче [329]. Синте-

зированы эфиры жирных кислот ГОМК (4-пальмитоилоксибутират [GHB-Pal; 3-карбокситропилгексадеканат]), которые предложено использовать для обнаружения потребления ГОМК [223]. В ряде работ указывается эффективность проведения химико-токсикологического анализа волос с целью оценки содержания ГОМК в организме пострадавшего [259, 287].

Следует указать на то, что быстрый метаболизм и элиминация ГОМК, наличие в организме эндогенного ГОМК, спонтанное преобразование ГОМК в ГБЛ, отсутствие корреляционной связи между клиническими эффектами и концентрацией ГОМК в плазме и моче затрудняют правильную интерпретацию лабораторных данных [11, 40, 63, 128].

### 1.3 Токсичность прекурсоров ГОМК

Сведения по токсикометрии 1,4-БД и ГБЛ в литературе представлены недостаточно [164, 172, 189, 196, 208, 238, 239, 322]. 1,4-БД относится к токсифицирующим ядам, а его депримирующие эффекты связаны с действием интермедиатов образующихся при метаболизме спирта [13].

Согласно ГОСТ 30333-2007, установлено, что 1,4-БД относится ко 2 классу опасности (H-12), предельно допустимая концентрация вредного вещества в воде водоемов санитарно-бытового водопользования (ПДКв) — 5 мг/л [25], ГБЛ — не классифицируется как опасный реагент для водной среды [27, 29].

В экспериментальном исследовании установлена  $LD_{50}$  оксибутирата натрия для крыс при внутрибрюшинном введении в дозе — 1,1 г/кг [16].  $LD_{50}$  1,4-БД для животных составляет: для крыс при пероральном приеме — 1,525 мг/кг; для кролика при кожном — > 2000 мг/кг [1],  $LD_{50}$  ГБЛ: для крыс при пероральном приеме — 1,540 мг/кг; для кролика при кожном — > 2000 мг/кг [27].

Для крыс  $LD_{50}$  1,4-БД была установлена в ходе экспериментального исследования при внутрибрюшинном введении токсиканта в дозе 1,4 г/кг [13]. При этом значение  $LD_{50}$  варьируется в зависимости от способа введения 1,4-БД и вида животного [25, 371]. Использование 1,4-БД внутривенно в дозе 32–100 мг/кг вызывает у бабуинов симптомы абстиненции [254], а при ежедневном введении животным токсиканта в виде пищевых гранул в дозе 600 мг/кг формируются признаки физической зависимости с повышением концентрации ГОМК в плазме до 2300 мкмоль/л [255]. После

резкого прекращения хронического введения 1,4-БД у крыс развиваются спонтанные судороги [13].

Доказано, что после однократной инъекции оксibuтирата натрия холинолитический эффект достигается медленно, так, интракаротидное введение ГОМК в дозе 100 мг/кг только к 40–50-й минуте привело к полному блоку синаптической передачи у животного в ходе исследования [77, 79].

По одним данным ЛД<sub>50</sub> ГОМК для человека составляет 210–220 мг/л (диапазон 13–1350 мг/л) [172], по другим, 240 мг/л (диапазон от 8,3 до 373 мг/л) [322]. Известно, что минимальная токсическая доза ГОМК и 1,4-БД для человека составляет от 5 до 20 г (88–300 мг/кг) [50], частый прием высокой дозы ГОМК негативно влияет на когнитивные функции и психомоторные реакции у человека [217].

Для человека не установлены ЛД<sub>50</sub> 1,4-БД и ГБЛ.

Пороговый уровень для ГБЛ при кожном воздействии составляет для здорового человека — 19 мг/кг, при ингаляции — 130 мг/м<sup>3</sup>, что приводит к химическим и системным эффектам [27].

При изучении летальных случаев в результате отравлений ГОМК концентрация токсиканта у пострадавших находилась в плазме крови — 309,4–9200 мг/л [164, 208]. В ряде исследований показано, что летальные исходы зависели не только от содержания ГОМК в плазме крови, а также от сочетанного использования ГОМК и ее прекурсоров с другими ПАВ, в частности алкоголем, кокаином, баклофеном [155, 164, 184, 262, 269, 301, 302, 305, 365], амфетаминами [182], 3-метилметкатиноном [181, 222], наркотическими анальгетиками [194] и другими [228]. В литературе представлен клинический пример смерти плода у беременной женщины после приема ГОМК [325].

## **1.4 Пути поступления в организм, токсикокинетика и токсикодинамика прекурсоров ГОМК**

### **1.4.1 Пути поступления и токсикокинетика прекурсоров ГОМК**

ГОМК может поступать в организм парентерально (внутривенным, внутримышечным путем), перорально, ректально, прекурсоры ГОМК только пероральным путем [50, 87].

Известно, что ГОМК распределена в ЦНС млекопитающих неравномерно, и ее наибольшие концентрации обнаруживаются в гиппокампе, базальных ядрах, гипота-

ламусе и черной субстанции [163] и других органах и тканях [289]. Синтезируется эндогенных ГОМК из гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [224].

Биотрансформация ГОМК осуществляется преимущественно в легких, печени, также в головном мозге, миокарде и почках [140]. ГОМК, поступающая извне, метаболизируется до сукцинат-полуальдегида, затем до сукцината, далее до гликолевой кислоты и дигидроксимасляной кислоты [246]. В митохондриях сукцинат-полуальдегид метаболизируется до сукцината с помощью сукцинат-полуальдегиддегидрогеназы [163, 224], затем в цикл Кребса происходит окисление сукцината до конечных продуктов (воды и углекислого газа) [11, 40, 77, 79, 87, 128].

Органическое соединение ГБЛ более липофильно, быстрее всасывается в желудочно-кишечном тракте и более биодоступно, чем его активный метаболит ГОМК. Благодаря этим фармакокинетическим свойствам ГБЛ обладает более мощным и быстрым эффектом, чем ГОМК, хотя его действие длится меньше времени [163].

Бутандиол (1,4-БД) при поступлении в организм метаболизируется алкогольдегидрогеназами до  $\gamma$ -гидроксибутиральдегида, затем под воздействием альдегиддегидрогеназы преобразуется в ГОМК [13, 163, 165, 285, 352]. ГБЛ превращается в ГОМК при участии сывороточной лактоназы; этот фермент отсутствует в тканях головного мозга. Скорость метаболизма 1,4-БД алкогольдегидрогеназами у человека, составляет 5,5 ммоль/л (497 мг/л) через 3 часа после приема токсикантов [270]. Скорость полураспада ГБЛ и 1,4-БД до ГОМК составляет около 1 мин [163, 231]. Время всасывания в желудке, объём распределения и период полувыведения ГОМК находится в пределах от 5 до 45 минут,  $0,49 \pm 0,9$  л/кг [231]. При сочетанном употреблении вместе с этанолом происходит замедление процесса биотрансформации 1,4-БД в ГОМК [352]. Следует отметить, что ГОМК быстро метаболизируется и выводится из кровотока [334].

За счет монокарбоксилатных транспортеров (МСТ) осуществляются абсорбция, клиренс, поглощение тканями и выведение ГОМК из организма человека [214, 224, 249, 301, 340, 364, 388]. Концентрация ГОМК в плазме крови при приеме высоких доз возрастает непропорционально по сравнению с низкими дозами [224, 331]. Время полувыведения ГОМК из плазмы крови составляет от 0,3 до 1,0 ч. при объеме распределения — 0,4 л/кг [331]. Средний период полувыведения составляет  $36 \pm 9$  мин после введения 20 мг/кг и  $39 \pm 7$  мин после введения дозы 35 мг/кг [157].

Гамма-оксимасляная кислота практически не связывается с белками плазмы крови. После перорального приема разовой дозы оксибутирата натрия 100 мг/кг пик концентрации в моче 1100 мг/л определяется через 4 часа. В неизменном виде 1–2% ГОМК выводится из организма через почки и слюну [87]. Средние значения клиренса варьируются от 3,7 до 15,8 мл/мин/кг, что было доказано на здоровых добровольцах [185]. Исследования не показали связи между суточной дозой или длительностью приема ГОМК и измеренной концентрацией ГОМК в волосах [284].

Доказано, что у лиц с наркотической зависимостью, формируется риск развитие осложнений в виде угнетения дыхания на фоне приема высокой разовой дозы прекурсора ГОМК [87, 163].

После приема 1,4-БД и ГБЛ в плазме крови длительное время от 6,5 до 70 часов могут определяться их метаболиты 3,4-дигидроксимасляная кислота, гликолевая кислота и 2,4-дигидроксимасляная кислота [196], метил- и этил-4-гидроксибутират, которые могут выступать в качестве маркера их обнаружения [298].

Гамма-оксимасляная кислота обладает липофильными свойствами за счет чего быстро преодолевает гематоэнцефалический барьер и другие гистогематические барьеры [390]. ГОМК и ее прекурсоры одинаково хорошо всасываются после перорального приема в кишечнике. Установлено, что у молодых добровольцев после приема 1,4-БД концентрация ГОМК определялась в крови у большинства испытуемых в течение 5 минут [185].

Гипнотический эффект при применении оксибутирата натрия достигается при введении в дозе 60–80 мг/кг от массы тела пациента. При пероральном использовании биодоступность составляет 25–40%, а пиковые концентрации регистрируются спустя 20–40 минут от его приема [87].

Доказано, что токсикокинетика ГОМК существенно не отличается у здоровых добровольцев, у лиц с нарколепсией, пациентов, страдающих алкоголизмом, и пациентов с циррозом печени, за исключением снижения клиренса и увеличения периода полувыведения у пациентов с печеночной недостаточностью [284]. У кормящих женщин, использующих оксибутират натрия в качестве лечения нарколепсии, высокие концентрации ГОМК, превышающие эндогенные ее значения в 4 раза, определялись в грудном молоке через 4 часа после приема вещества [245].

При исследовании влияния 1,4-БД в дозе 25 мг/кг на организм здоровых добровольцев установлено, что максимальная концентрация вещества в крови (3,84 мг/л, диапазон 0,3–14,4 мг/л) достигается через 26 минут после приема внутрь. Период полувыведения составляет от 22,7 до 53,4 минуты. Пиковая концентрация ГОМК достигается через 40 минут и составляет 45,6 мг/л (диапазон 8–100 мг/л). Средний период полувыведения ГОМК из плазмы крови составляет от 0,57–0,73 часа (34–44 мин) и не зависит от дозы ГОМК [185]. Доказано, что в патогенезе тяжелых и крайне тяжелых отравлений 1,4-БД ведущую роль играет нарушение энергетического обмена в тканях головного мозга [13].

Известно, что концентрация ГОМК в биологических средах увеличивается после смерти [189, 213]. Установлен период максимального повышения концентраций ГОМК в биологических средах в диапазоне от 4 недель до 3 месяцев после смерти [196].

#### 1.4.2 Токсикодинамика прекурсоров ГОМК

Известно, что ГОМК является эндогенным нейротрансмиттером, близким по своим свойствам к ГАМК, которая выполняет функции нейромедиатора, участвуя в процессах центрального торможения, обуславливая процессы бодрствования и сна [207, 231, 284, 346, 361]. Депримирующее действие ГОМК не напрямую связано со специфическим ГОМК-рецептором [224]. При деполяризации эндогенно высвобождаемый ГОМК обладает высоким сродством к ГОМК-рецепторам, присутствующим как на пре-, так и постсинаптических нейронах, к  $\alpha 4\beta\delta$  подтипу рецептора ГАМК<sub>A</sub> и с более низким сродством к ГАМК<sub>B</sub> ионофорному комплексу в головном мозге [13, 70, 148, 224, 231, 275, 289, 299]. Установлено, что проницаемый для клеток низкомолекулярный ингибитор (монастрол) является модулятором высокоаффинного связывания ГОМК [299].

Имеется предположение, что сопряженный с ГОМК бутиролактат относится к медиаторам пресинаптического торможения [77, 79]. Воздействие ГОМК опосредуется через ГАМК-ергическую систему, что приводит к значительному повышению уровня дофамина и тормозит процессы возбуждения за счет блока передачи постсинаптических структур в области среднего мозга (ядра ретикулярной формации) и торможения активности центров коры [77, 79, 164, 208]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии, в эксперименте на животных доказано, что при интоксика-

ции ГОМК происходит ингибирование дофаминовых рецепторов лимбических структурах головного мозга [206].

ГОМК относится к метаболитам ГАМК, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, воспроизводит эффекты ГАМК, действуя в качестве нейротрансмиттера или нейромодулятора, приводит к гиперполяризации в дофаминергической системе и снижению выброса дофамина [148, 156, 158, 289, 280, 291, 308, 319, 361, 363].

Имеется предположение, что ГОМК влияет только на ГАМК<sub>B</sub>-рецептор [214, 291, 357]. Оказывает действие на скорость высвобождения ацетилхолина, динорфина А, циклического 3'-5'-гуанозинмонофосфата в головном мозге [87, 224, 251].

Гамма-оксимасляная кислота влияет на сон [204, 306, 311], в течение первых двух часов от момента засыпания наблюдается повышение секреции гормона роста и удлинение четвертой стадии сна [311], в то же время уровни окситоцина и тестостерона, кортизола, альдостерона, дегидроэпиандростерона и адренокортикотропного гормона остаются неизменными [236].

Доказано, что даже однократное употребление ГОМК приводит к изменению экспрессии генов ALDH5A1, AKR7A2, EREG и PEA15 у животных в гиппокампе и лобной коре [149].

Установлено, что при однократном воздействии натрия оксibuтирата на крыс в средне летальной дозе через 6 ч после введения препарата концентрация белка S-100 в плазме крови достоверно увеличивается, а через 3 и 6 ч после действия препарата повышается и уровень нейротрофического и нейропротективного фактора [35].

Употребление ГОМК приводит к сдвигу резистентности ткани продолговатого мозга к свободнорадикальному окислению [19, 106, 112, 127, 131], к окислительному стрессу в гиппокампе [297], снижению количества Т-хелперов и естественных киллерных клеток, изменению уровня кортизола [308], нарушению окислительного фосфорилирования в печени [169], снижению внеклеточного уровня ацетилхолина в гиппокампе через ГАМК<sub>B</sub> рецептор [241], подавлению увеличения лактата и малонового диальдегида [215].

При отравлении 1,4-БД диагностируются повышенный окислительный стресс и воспаление в клетках РС12, снижение уровня глутатиона, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, ацетилхолина, повышение уровня малонового диальдегида, ок-

сида азота и ацетилхолинэстеразы, снижение уровня синаптофизина I, белка постсинаптической плотности-95 (PSD-95) и белка, ассоциированного с ростом 43 (GAP-43), повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), снижение уровня мРНК PSD-95, SYN-1 и GAP-43 [282].

Имеются указания на повышение уровня серотонина при синдроме отмены ГОМК [248].

### **1.5 Клиническая картина острых отравлений прекурсорами ГОМК**

Гамма-оксимасляная кислота относится к депрессантам ЦНС [161, 162, 214, 281, 329, 333]. Силу токсического эффекта прекурсоров ГОМК определяет концентрация в плазме крови основного метаболита ГОМК [11, 13, 50, 87, 285]. Большая часть информации об особенностях отравления ГОМК и ее прекурсорами представлена в клинических наблюдениях [42, 168, 173, 257, 250, 294, 316, 358]. В описании клинических случаев острых отравлений ГОМК и ее прекурсорами указывается на преобладание симптомов угнетения ЦНС, варьирующиеся от сомноленции до глубокой комы, в зависимости от принятой дозы [173, 168, 188, 226, 257, 268]. Симптомы острого отравления обычно возникают в течение 15–45 минут и проходят в течение относительно короткого промежутка времени, угнетение ЦНС обычно сохраняется в течение 1–3 часов, восстановление сознания наблюдается, как правило, в течение 4–8 часов [11, 50, 87]. Установлено, что токсические эффекты ГОМК являются дозозависимыми и начинают проявляться через 15–30 мин после перорального приема [50, 87, 163, 226]. В большой концентрации ГОМК приводит к снижению сердечного выброса, угнетению/остановке дыхания, развитию судорог и смерти [191]. Восстановление сознания не имеет прямой зависимости от уровня токсиканта в биологических средах [50, 87, 276].

В описаниях клинических случаев отравления ГОМК и ее прекурсорами у пациентов обнаруживаются следующие неврологические и психические расстройства: атаксия, дезориентация, головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, сонливость, невнятная речь, дизартрия, головная боль, нарушение координации, эйфория, амнезия, гипотония, гипорефлексия, тремор и миоклонус, бред, психомоторное возбуждение в периоде пробуждения вслед за угнетением сознания, брадикардия и гипотензия, острая дыхательная недостаточность II типа, тахипноэ, пневмоторакс,

апноэ, метаболический ацидоз, гипотермия, тошнота, рвота [87, 141, 162, 164, 173, 175, 186, 190, 208, 217, 232, 252, 328, 357, 383], формирование наркотической зависимости [76, 160]. В исследованиях доказана связь метаболического ацидоза с высокой концентрацией ГОМК в плазме крови, с почечной недостаточностью, лактатацидозом, кетоацидозом [232, 277]. Также может наблюдаться повышенная активность креатинкиназы и миоглобинурия [336]. Было установлено, что при сочетанном приеме ГОМК и других ПАВ возникает высокий риск развития ОДН с аспирацией [186]. При острых отравлениях ГОМК описаны случаи формирования рабдомиолиза, отека легких, пневмонии и аспирации желудочным содержимым [336], летального исхода [172].

В ходе исследования было доказано, что у экспериментальных животных, отравленных 1,4-БД, выраженные изменения содержания глюкозы, лактата и пирувата наступают в более поздние сроки. Это объясняется особенностями метаболизма токсиканта, заключающегося в образовании сукцината, способного включаться в цикл Кребса и оказывать влияние на сукцинат-зависимый участок цепи дыхательных ферментов впервые часы острого отравления [13].

Известно, что прием оксibuтирата с лечебной целью в терапевтических дозировках не приводит к формированию синдрома отмены [234]. В случаях систематического употребления ГОМК и ее прекурсоров описано формирование наркотической зависимости с повышением толерантности и абстинентного синдрома [46, 47, 76, 139, 163, 167, 176, 195, 231, 285, 320, 347]. Повышение толерантности увеличивает риск отравления по причине приема сверхвысоких доз токсиканта [76]. Риск возобновления употребления прекурсоров ГОМК у пациентов, перенесших синдром отмены, составляет 70% [380]. Синдром отмены, возникающий вследствие резкого прекращения употребления токсиканта [271, 285, 385] имеет схожие черты с алкогольным абстинентным синдромом [318], может протекать с осложнениями [195, 271, 318, 355, 360, 362].

При прекращении систематического употребления токсиканта синдром отмены возникает в течение первых 12 часов, продолжительность расстройств варьирует от 3-х дней до 21-го дня [242, 318, 360]. В случае, если пациент употреблял ГОМК и другие ПАВ, в частности, психостимуляторы, синдром отмены выражен сильнее [176, 242, 318, 360, 365]. Систематический прием ГОМК способствует развитию наркоти-

ческой зависимости I–III степени [76] и синдрома отмены тяжелой степени с делирием [44, 76, 87, 132, 167, 192, 285, 307]. Формирование делирия ряд исследователей связывают с ежедневным, длительным употреблением прекурсоров ГОМК [272]. В литературных источниках указывается на то, что делирий, вследствие резкого прекращения употребления прекурсоров ГОМК следует рассматривать с позиции органической природы его возникновения [242]. Кроме делирия, в литературе описаны психотические состояния с полиморфной симптоматикой, связанные с употреблением токсикантов [60, 118].

### 1.6 Фармакотерапия острых отравлений прекурсорами ГОМК

В настоящее время не существует антидотов от отравлений ГОМК и ее прекурсорами [50, 87, 271, 320]. В доступных литературных источниках недостаточно данных, отражающих фармакологические подходы в их лечении [50, 139, 202, 235, 271]. В большинстве случаев острые отравления прекурсорами ГОМК оканчиваются без осложнений [163, 216, 271, 320], однако в ряде случаев осложнения приводят к летальному исходу [163].

В свою очередь, использование таких препаратов как физостигмин, ингибиторы монокарбоксилатного транспортера, блокатор алкогольдегидрогеназы — фомепизол, налоксон, флумазенил, этанол, бензодиазепины, активированный уголь, блокатор ГАМК<sub>B</sub>-рецептора — SCH-50911 и др., в качестве антидотов не привело к положительному результату либо способствовало утяжелению состояния пациентов [87, 142, 163, 165, 172, 201, 224, 227, 280, 285]. Экспериментальным путем установлено, что ингибирование АДГ позволяет предотвратить биоконверсию 1,4-БД в ГОМК, однако использование данного метода затруднительно по причине того, что в большинстве случаев установить точный токсикант невозможно, идентификация вещества занимает достаточно длительное время, в период которого большая часть вещества уже метаболизируется до ГОМК и приводит к выраженным признакам угнетения ЦНС, требующим в некоторых случаях проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [87, 383].

Не получено убедительных данных об эффективности использования экстракорпоральных методов (гемодиализ, гемоперфузия, гемодиафильтрация, гемофильтрация) в терапии отравлений ГОМК и ее прекурсорами [219], кишечных энтеросор-

бентов [363], эффективного лечения острой дыхательной недостаточности без использования ИВЛ [216, 219]. Доказана низкая эффективность глюкозы, сукцината, пирувата и креатинфосфата в терапии тяжелых отравлений 1,4-бутандиолом, сопровождающихся развитием токсической комы у животных [13].

В экспериментальных исследованиях на животных было показано влияние на токсичность ГОМК с помощью: ингибиторов монокарбоксилатного транспортера МСТ1 (AZD3965) и (AR-C155858) [226]; L-лактата и лютеолина [301]; диклофенака [339]; кетамина [280], а также амида изовалериановой кислоты [13]. Однако факт использования данных препаратов в лечении пациентов с острым отравлением ГОМК и ее прекурсорами в литературе не описан.

На сегодняшний день количество работ по изучению лекарственных препаратов, направленных на лечение синдрома отмены ГОМК и ее прекурсоров, крайне ограничено. Имеются сведения об использовании бензодиазепинов [360], барбитуратов (фенобарбитал, пентобарбитал) [291], баклофена и пропофола [357], оксибутирата натрия [200], мелатонина [297], фенибута [86]. В ряде исследований указывается на неэффективность использования баклофена и бензодиазепинов при синдроме отмены, обусловленном систематическим приемом ГОМК и ее прекурсоров [154, 225, 265, 355], в других наоборот рекомендуются к использованию бензодиазепины как препараты выбора [320, 375], либо рекомендовано их использование вместе с барбитуратами [361], баклофеном [265, 354, 361], пропофолом [363], антипсихотиками [87].

Опыт лечения делирия при отравлениях ГОМК и ее прекурсорами указывает на то, что у пациентов в большинстве случаев симптоматика не поддается коррекции при использовании таких препаратов, как пропофол, фенобарбитал и атипичные антипсихотики (клозапин, кветиапин, оланзапин) и галоперидол, сульпирид, амисульприд, тиаприд [167, 242, 291, 307, 320], агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецептора — баклофен [265], клофелин и дексмететомидин, барбитураты [361]. Доказано, что использование нейрорептиков приводит к высокому риску развития судорог, эндокринных нарушений и злокачественного нейрорептического синдрома у данной группы пациентов. Низкая эффективность в лечении делирия наблюдается и при использовании противосудорожных средств [320]. В единичных клинических наблюдениях описан положительный эффект при использовании агониста  $\alpha_2$ -адренорецепторов клонидина [320] и селективного агониста  $\alpha_2$ -рецепторов дексмететомидина [332, 362], хотя в другом ис-

следовании описывается развитие делирия при использовании данных препаратов [353]. Рядом авторов предлагается использовать в лечении делирия медицинский ГОМК [224, 375], электросудорожную терапию [242], а при выраженной фармакологической резистентности — тиопенталовую кому [355]. В других исследованиях с целью недопущения формирования делирия рекомендовано использовать фенибут [86], при синдроме отмены без делирия — баклофен [153, 360], а с целью уменьшения патологического влечения к приему ГОМК и ее прекурсоров — N-ацетилцистеин в дозе 1200–2400 мг/сутки [304].

### 1.7 Заключение к главе I

Анализ данных литературных источников свидетельствует о том, что в настоящее время токсикокинетика и токсикодинамика ГОМК и ее прекурсоров изучены достаточно подробно. Токсичность прекурсоров ГОМК представлена преимущественно для 1,4-БД и доказана в ходе экспериментальных исследований, проведенных на животных. Многолетний эпидемиологический анализ встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди жителей РФ в литературе не описан. На сегодняшний день не разработаны критерии, позволяющие разграничить острые отравления прекурсорами ГОМК по степени тяжести с учетом шкал PSS, APACHE II и современных методов исследований. Не установлены факторы, оказывающие влияние на тяжесть острого отравления прекурсорами ГОМК.

В доступных литературных источниках отсутствуют данные о танатогенезе острых отравлений прекурсорами ГОМК с летальным исходом.

До настоящего времени в литературе не описаны варианты течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, отсутствуют сведения о предикторах и факторах, обуславливающих его формирование и длительность течения. Нет сведений об использовании многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, в лечении интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК. В доступных литературных источниках не представлены сообщения о применении методов немедикаментозной терапии при данной патологии в виде локальной гипотермии.

Таким образом, актуальность темы исследования определяется необходимостью решения проблемы разработки критериев степени тяжести острых отравлений прекурсорами ГОМК, выявления предикторов и факторов развития интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК и совершенствования терапии при данной нозологии.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объект, предмет исследования, единицы наблюдения

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе» (ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе) в Центре острых отравлений (ЦОО) данного учреждения.

Объектом данного исследования стали пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК (1,4-БД и ГБЛ).

Предмет исследования представлял собой диагностику и лечение пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК.

Работа проводилась в соответствии с действующими законами и нормативными актами, регламентирующими биомедицинские исследования на людях, в строгом соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Законом РФ от 02.07.1992 № 3185–1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».

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

В клиническом исследовании при личном участии автора было проведено обследование 686 пациентов, находившихся на лечении в ЦОО: 432 пациента с острым отравлением прекурсорами ГОМК, 209 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, и 45 пациентов с острым отравлением этанолом, осложненным делирием. При поступлении пациенты с острым отравлением средней и тяжелой степени с угнетением сознания до уровня сопора и комы, пациенты с интоксикационным делирием госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), остальные проходили лечение в общих токсикологических отделениях.

Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям включения и у них отсутствовали критерии невключения. Помимо основных критериев, в зависимости от этапа работы, были использованы дополнительные критерии отбора.

Основными критериями включения пациентов в исследование стали: возраст от 18 до 60 лет, наличие клинической картины острого отравления прекурсорами

ГОМК; подтверждение наличия ГОМК в биологических жидкостях с помощью химико-токсикологического исследования (ХТИ); наличие подписанной формы информированного согласия или документально оформленное решение комиссии врачей о проведении обследования и лечения без согласия пациента в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» гл. 4, ст. 20, п. 9.

Основными критериями невключения пациентов в исследование стали: несогласие пациента на участие в исследовании; в случае невозможности пациентом выразить свою волю, отсутствие документально оформленного решения врачей о проведении обследования и лечения без согласия пациента; отсутствие клинической картины острого отравления прекурсорами ГОМК; неподтверждённое или подтверждённое отсутствие ГОМК по результатам ХТИ; наличие тяжёлой сопутствующей соматической и/или хирургической патологии, которая могла бы существенно повлиять на оценку результатов исследования; наличие тяжёлых черепно-мозговых травм.

## **2.2 Этапы исследования и общая характеристика пациентов**

Диссертационное исследование осуществлялось в пять последовательных этапов.

В ходе I этапа были проанализированы документы, позволяющие выполнить эпидемиологическую оценку проблемы. В анализ были включены: годовые отчеты токсикологов медицинских учреждений 85 регионов РФ в соответствии с запросом межведомственной рабочей группы Государственного антинаркотического комитета по мониторингу наркологической ситуации МЗ РФ 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 2017 по 2024 год.

Были установлены количественные показатели многолетней динамики встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в разных регионах РФ, эпидемиологическая значимость проблемы для регионов РФ, определены тенденции, осложне-

ния и исходы течения острых отравлений прекурсорами ГОМК за многолетний период.

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, необходимых для участия в исследовании, было рассчитано по формуле Л. Е. Меркова – А. М. Полякова [68] и составило 432 человека (I группа) (390 — мужчин и 42 — женщины), что составляет больше 5% от генеральной совокупности ( $n=2400$ ) и является оптимальным для получения значимого различия показателей с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Медианный показатель возраста группы составил 30 [24; 35] год. Все пациенты соответствовали общим критериям включения и невключения. В оценке тяжести острого отравления использовалась шкала EAPCCT/PCS PSS [321]. Разделение на подгруппы по степени тяжести острого отравления проводили в соответствии с критериями А. С. Савиной, Е. А. Лужникова, И. Е. Галанкиной (1986) [65]: 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). Общим фактором, объединяющим все подгруппы, стало обнаружение ГОМК в биологических средах пациентов по данным ХТИ.

Кроме того, I группа была разделена на подгруппы с учетом использованного прекурсора ГОМК, вид которого был установлен анамнестически: 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).

На данном этапе были проанализированы особенности токсического поражения органов и систем при острых отравлениях прекурсорами ГОМК с помощью шкал PSS, APACHE II, RASS, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, в период поступления. Через 6,5 [6,2; 10,9] часа после госпитализации в период восстановления сознания проводили КТ с перфузией, мультивоксельную 1Н-

МР-спектроскопию, ЭЭГ, и нейропсихологическое исследование, пупиллометрию через — 7,5 [6,4; 11,2] часа.

Основные характеристики пациентов, включенных во II этап исследования, представлены в таблицах 1–2.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК, включенных во II этап исследования, в зависимости от степени тяжести отравления (Т40.6) (n = 432)

Показатели	Группа пациентов		
	I-a	I-b	I-c
Число наблюдений, абс. (%)	266 (61,6)	108 (25,0)	58 (13,4)
Возраст, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], лет	26 [24; 31]	31 [29; 35]	31 [29; 35]
Мужчины, абс. (%)	239 (89,8)	99 (91,7)	52 (89,7)
Женщины, абс. (%)	27 (10,2)	9 (8,3)	6 (10,3)

Таблица 2 — Характеристика пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК, включенных во II этап исследования, в зависимости от вида прекурсора ГОМК (Т40.6) (n = 432)

Показатели	Группа пациентов	
	I-d	I-f
Число наблюдений, абс. (%)	410 (94,9)	22 (5,1)
Возраст, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], лет	30 [24; 35]	30 [25; 34]
Мужчины, абс. (%)	368 (89,8)	22 (100,0)
Женщины, абс. (%)	42 (10,2)	0

На III этапе работы было проведено проспективное исследование 209 пациентов ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе (172 — мужчин; 37 — женщины) с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием (II группа, основная) за период с 2015 года по март 2025 года. Медианный показатель возраста группы составил 33 [30; 37] года.

Критериями включения в группу стали: соответствие основным критериям включения и соответствие дополнительным критериям включения, а именно: при отсутствии ГОМК в биологических средах по данным ХТИ необходимо наличие анамнестических данных, подтверждающих факт употребления прекурсоров ГОМК; клиническая картина делирия в соответствии с МКБ-10 (F13.4); общий балл по шкале оценки тяжести делирия Delirium Rating Scale-R-98 (DRS-R-98)  $\geq$  10 баллов.

Критериями невключения в данную группу стали: соответствие основным критериям невключения; соответствие дополнительным критериям невключения, а

именно: отсутствие анамнестических данных, подтверждающих факт употребления прекурсоров ГОМК, при отсутствии ГОМК в биологических средах; отсутствие в клинической картине признаков делирия по данным МКБ-10 (F13.4); делирий, обусловленный другими причинами (интоксикацией любыми другими ПАВ, тяжелой черепно-мозговой травмой, соматической и/или хирургической патологией).

В группы сравнения вошли: пациенты с острым отравлением этанолом, осложненным делирием (T51.0, F10.4) (III группа) — 45 человек (40 — мужчин и 5 — женщин) в возрасте от 18 до 60 лет без тяжелой сопутствующей соматической и/или хирургической патологии; 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) в возрасте от 18 до 60 лет.

Основные характеристики пациентов, включенных в III этап исследования, представлены в таблицах 3–4.

Таблица 3 — Характеристика групп пациентов с интоксикационным делирием (основная и группа сравнения), включенных в III этап исследования, в зависимости от вида токсиканта (n = 254)

Показатели	Группа пациентов	
	II	III
Число наблюдений, абс. (%)	209 (82,3)	45 (17,7)
Возраст, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], лет	33 [30; 37]	41 [30; 46]
Мужчины, абс. (%)	172 (82,3)	40 (88,9)
Женщины, абс. (%)	37 (17,7)	5 (11,1)

Таблица 4 — Характеристика групп пациентов с острым отравлением ГОМК, осложненным делирием и без делирия, включенных в III этап исследования (n = 304)

Показатели	Группа пациентов	
	II, n = 209	IV, n = 95
Число наблюдений, абс. (%)	209 (68,7)	45 (31,3)
Возраст, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], лет	33 [30; 37]	31 [29; 35]
Мужчины, абс. (%)	172 (82,3)	85 (89,4)
Женщины, абс. (%)	37 (17,7)	10 (10,6)

На данном этапе для проведения сравнительной оценки клинических особенностей интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК все пациенты II группы были разделены на 3 подгруппы: II-а 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 человек (143 — мужчины и 30 — женщин); II-c подгруппа — пациенты с делирием и тяжелыми метаболическими расстройствами — 10 человек (8 — мужчин и 2 — женщины) (Таблица 5).

Таблица 5 — Характеристика пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, включенных в III этап исследования, с разными вариантами его течения, (n = 209)

Показатели	Группа пациентов		
	II-a	II-b	II-c
Число наблюдений, абс. (%)	26 (12,4)	173 (82,8)	10 (4,8)
Возраст, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], лет	27 [25; 34]	33 [30; 37]	33 [31; 37]
Мужчины, абс. (%)	21 (80,8)	143 (82,7)	8 (80,0)
Женщины, абс. (%)	5 (19,2)	30 (17,3)	2 (20,0)

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.

Оценка клинической картины проводилась в период с 1-х по 13-е сутки, оценка данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования — в период 1-х, 3-х, 5-х и 7–9-х суток.

В ходе данного этапа были описаны клинические особенности интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, выделены основные факторы, предрасполагающие к его развитию и факторы определяющие тяжесть его течения с учетом клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, проведена оценка его возможных осложнений и исходов. Определены прогностические модели прогноза развития/неразвития делирия у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и пролонгированного/кратковременного вариантов его течения.

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 на-

ступлением летального исхода в более поздний период с момента их поступления в ЦОО (V-с подгруппа). Материалы изучались в СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

Были установлены микроскопические и макроскопические признаки острых отравлений 4-ОБК у погибших на месте происшествия; причины наступления летального исхода у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, с учетом характера метаболических расстройств и в зависимости от времени наступления летального исхода.

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) (Таблица 6).

Объем выборки при сравнении пропорций для исследования с «наименьшей эффективностью» рассчитывался по формуле Dunnett C. W., Gent M. (1977) [211].

$$N = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot (P_c \cdot (1 - P_c) + P_t \cdot (1 - P_t)) / (P_c - P_t - \delta)^2,$$

где уровень значимости  $\alpha$ : 2,5%;  $Z_{0,025} = 1,96$ , уровень значимости  $\beta$ : 0,8;  $Z_{0,8} = 0,84$ ,  $\delta$  — граница наименьшая эффективность препарата, с учетом желаемой клинической эффективности ( $P_t$ ) нового подхода в лечении делирия, взятого, гипотетически, за 60%, была равна 10% ( $\delta = -0,1$ ).  $P_c$  — первичный критерий эффективности препаратов сравнения составил 80% (взяты из предыдущих клинических исследований [80]).

Таким образом, при уровне значимости  $\alpha$  — 2,5%, при статистической мощности  $Z_{0,8} = 0,84$  и достоверностью выводов 97,5% объем N должен был составлять не менее 35 человек в каждой из сравниваемых групп. В нашем исследовании приняли участия 80 человек.

Таблица 6 — Характеристика групп пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, включенных в V этап исследования, в зависимости от проводимой терапии, (n = 80)

Показатели	Группа пациентов		
	VI	VII	VIII
Число наблюдений, абс. (%)	35 (43,7)	35 (43,7)	10 (12,6)
Возраст, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], лет	33 [30; 37]	33 [30; 37]	33 [30; 37]
Мужчины, абс. (%)	31 (88,5)	31 (88,5)	9 (90,0)
Женщины, абс. (%)	4 (11,5)	4 (11,5)	1 (10,0)
Шкала DRS-R-98 1-е сутки, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], балл	24 [21; 24]	24 [21; 24]	24 [21; 24]

Критериями включения в группы стали: соответствие основным и дополнительным критериям включения, общий балл по шкале оценки тяжести делирия DRS-R-98  $\geq 19$  баллов, наличие гиперлактатемии и гипераммониемии по данным лабораторного исследования, а также наличие показаний для назначения многокомпонентного препарата, содержащего сукцинат и аргинина глутамат и локальной гипотермии.

Критериями невключения в группу стали: соответствие основным и дополнительным критериям невключения, общий балл по шкале оценки тяжести делирия DRS-R-98  $< 19$  баллов, отсутствие по данным лабораторного исследования гиперлактатемии и гипераммониемии, отсутствие показаний для назначения многокомпонентного препарата, содержащего сукцинат и аргинина глутамат и локальной гипотермии.

Пациенты VI, VII и VIII групп не отличались по медианному показателю возраста, медианному значению тяжести делирия по шкале DRS-R-98 в 1-е сутки наблюдения.

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.

Комплексная терапия проводилась в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1448н «Об утверждении стандарта ско-

рой медицинской помощи при отравлениях веществами нейротропного действия». Во всех группах, в случаях выраженного психомоторного возбуждения, с седативной целью в интенсивной терапии использовался бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в суточной дозе до 10 мг; бутирофенон в суточной дозе — 5–10 мг, а при их неэффективности — тиопентал натрия в суточной дозе до 150–300 мг, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ [91, 92].

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.

Эффективность терапии оценивалась 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 проводилась в период 1-х, 3-х, 5-х и 7-х суток.

Для проведения локальной гипотермии (VIII группа) в составе комплексной терапии использовали отечественный аппарат терапевтической гипотермии (АТГ-01) [69]. Процедуру проводили в утренние часы продолжительностью 180 минут. Для оценки влияния на выраженность интоксикационного делирия применяли шкалу DRS-R-98 перед процедурой, сразу после ее окончания и через 3 часа после окончания. В дальнейшем оценивали характер осложнений и исходов лечения.

## **2.3 Методы исследования и объем проведенных обследований**

### **2.3.1 Методы диагностики пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК и объем проведенных обследований**

Обследование пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК проводилось в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 925н «Об утвер-

ждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями».

Степень тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК оценивали с помощью шкалы Poisoning Severity Score (PSS) разработанной Европейской ассоциацией токсикологов IPCS/EC/EAPCCT [14, 321] в строгом соответствии с критериями А. С. Савиной, Е. А. Лужникова и И. Е. Галанкиной (1986) [65]. Оценку выраженности токсической энцефалопатии проводили по шкале комы Глазго [88], возбуждения/седации по Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [367], абстинентного синдрома по шкале GIWA-Ar [152]. Нейрокогнитивные нарушения оценивались по Монреальской шкале оценки когнитивной дисфункции (MoCA) [278], батареи лобной дисфункции (FAB) [210], с применением дополнительных функциональных проб из нейропсихологической батареи «Лурия – Небраска» (для оценки кинестетического праксиса, реципрокной координации) [253]. Для оценки выраженности делирия использовали шкалу DRS-R-98 [379, 382], для оценки тяжести соматического состояния - шкалу APACHE II [150].

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).

Объем обследования для II–V этапов исследования представлен в таблице 7, таблице 8. В таблицах представлено общее количество пациентов, которым применялись диагностические методы исследования.

Таблица 7 — Объем проведенных обследований II и III этапов

Методы исследования	Этап исследования, группы пациентов			
	II этап	III этап		
	I, n = 432	II, n = 209	III, n = 45	IV, n = 95
УЗИ, абс. (%)	27 (6,25)	25 (11,9)	-	-
КТ головного мозга, абс. (%)	70 (16,2)	-	-	-
КТ головного мозга с перфузией, абс. (%)	10(2,3%)	-	-	-
1H-MP-спектроскопия, абс. (%)	15 (3,5)	-	-	-
Метабологграфия, абс. (%)	-	45 (21,5)	-	-
Биоимпедансометрия, абс. (%)	60 (13,8)	45 (21,5)	-	-
Шкала PSS, абс. (%)	114 (26,3)	209 (100,0)	-	95 (100,0)
Шкала GIWA-Ar, DRS-R-98, абс. (%)	-	209 (100,0)	-	-
Шкала APACHE II, абс. (%)	98 (22,6)	-	-	-
RASS, абс. (%)	98 (22,6)	209 (100,0)	-	-
ЭЭГ, абс. (%)	17 (3,9)	-	-	-
Нейрокогнитивные шкалы, абс. (%)	60 (13,8)	40 (19,3)	-	-
Пупиллометрия, абс. (%)	30 (6,9)	-	-	-
ХТИ, абс. (%)	432 (100,0)	209 (100,0)	-	95 (100,0)
ОАК, ОАМ, БАК абс. (%)	114 (26,3)	66 (31,5)	-	95 (100,0)
Аммиак, лактат крови абс. (%)	98 (22,6)	45 (21,5)	-	21 (22,1)
Газы крови и КОС артерия, абс. (%)	98 (22,6)	66 (31,5)	-	21 (22,1)
Газы крови и КОС, вена, абс. (%)	-	45 (21,5)	-	-
Альбумин крови, абс. (%)	-	20 (9,5)	-	-
СРБ, S-100, ИЛ-6, абс. (%)	-	20 (9,5)	-	-

Таблица 8 — Объем проведенных обследований V этапа

Методы исследования	V этап исследования (группы пациентов)		
	VI, n = 35	VII, n = 35	VIII, n = 10
Метабологграфия, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-
Биоимпедансометрия, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-
Рентгенография грудной клетки, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-
Шкала RASS, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-
Шкала DRS-R-98, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	10 (100,0)
Шкала CGI-I и CGI-S, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-
Шкала MoCA, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-
Шкала PSS, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	10 (100,0)
ХТИ, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	10 (100,0)
ОАК, ОАМ, БАК абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	10 (100,0)
Аммиак, лактат капиллярной крови, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-
Газы крови и КОС, артерия, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	10 (100,0)
Газы крови и КОС вена, абс. (%)	35 (100,0)	35 (100,0)	-

### 2.3.2 Методы определения прекурсоров ГОМК в биосредах

Определяли ГОМК в биологических средах с помощью газового хроматографа с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 SE (Shimadzu, Япония) [11,40]. Исследования выполнялись в химико-токсикологической лаборатории ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе.

### 2.3.3 Метод определения содержания в крови С-реактивного белка, ИЛ-6, белка S100, лактата и аммиака в капиллярной крови

Определяли содержание в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ) (Cobas 6000, c501, Германия, Япония), ИЛ-6 (Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, Россия), белка S100 (S100-ИФА, ООО «ХЕМА», Россия). В работе использовали набор реагентов S100-ИФА для количественного определения концентрации белка S-100 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы мышинные моноклональные антитела к S100 человека, специфичные к S100  $\beta\beta$  и S100  $\alpha\beta$ .

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).

### 2.3.4 Методы оценки системы транспорта кислорода и кислотно-щелочного равновесия

Определение парциального давления газов крови производилось на автоматическом анализаторе COBAS B221 (Roche, Германия) и портативном анализаторе i-STAT System (Abbott Point of Care Inc., США) с использованием картриджей с реагентом i-STAT CG4 + Cartridge (Abbott Point of Care Inc., США). Расчетные параметры системы транспорта кислорода и КОС получали, используя формулы, приведенные в стандартах NCCLS, монографиях Г. А. Рябова [99], М. А. Гриппи [31].

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).

### **2.3.5 Метод оценки функционального состояния нервной системы и вегетативной регуляции**

Оценка функционального состояния нервной системы проводилась аппаратным средством для проведения пупиллометрических обследований разработанным во ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России. Данное аппаратное средство зарегистрировано в органах Росздравнадзора и является комплексом скрининговой регистрации одновременной бинокулярной зрачковой реакции на световой стимул для оценки функционального состояния организма КСРЗРц-01 [95]. В основу работы комплекса положено определение вертикального и горизонтального диаметров обоих зрачков до и после подачи светового стимула, амплитудных, временных и скоростных показателей зрачковых реакций. КСРЗРц обеспечивает вычисление следующих показателей зрачковых реакций на световой стимул обоих глаз: Дн, (мм) — начальный диаметр зрачков, предшествовавший стимулу; Тл, (сек) — время латентное (время начала зрачковой реакции); Ас (мм) — амплитуда сужения зрачков.

### **2.3.6 Метод клинико-рентгенологической оценки состояния головного мозга и церебрального кровотока**

Для оценки состояния головного мозга и церебрального кровотока использовали компьютерную томографию (Aquilion Prime 160, Canon, Япония). По данным компьютерной томографии головного мозга проводилось измерение плотности белого и серого вещества головного мозга билатерально в лобных долях в области передних рогов, билатерально в височных и теменно-затылочных областях на уровне полуовального центра и базальных ганглиев, в приложении для обработки и отображения медицинских изображений в формате DICOM «RadiAnt DICOM Viewer» [66]. Количественное измерение кровотока проводили с помощью перфузионной компьютерной

томографии [170]. Изучались следующие параметры кровотока: церебральный объем крови (CBV) (мл/100 г), церебральный кровоток (CBF) (мл/100 г · мин), среднее время прохождения крови по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани (МТТ (сек)) в сравнении с показателями нормы [102].

Для исследования нейрометаболитов головного мозга включая NAA (N-ацетил-аспартат), Cr (креатин) и холин (Cho), и их соотношение концентрации (Cho/Cr, NAA/Cr, Cho/NAA) была проведена мультивоксельная 1H-MP-спектроскопия согласно разработанному протоколу. Для измерения соотношений нейрометаболитов показатель Cho/Cr — был выбран в качестве основного дифференциально-диагностического биомаркера, при этом определялась полуколичественная оценка. Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнялась на высокопольном магнитно-резонансном томографе GE Architect (США) с индукцией магнитного поля 3 Тесла и использованием головной 32-канальной приемно-передающей радиочастотной катушки. Среднее время исследования составляло 25 минут. Базовый МР-протокол, включал в себя импульсные последовательности: SAG T2, COR T1, AX T2, AX FLAIR, AX DWI (b-1000), его основная цель была исключить токсикодисметаболические изменения паренхимы головного мозга. В дополнение к стандартному протоколу всем пациентам была выполнена МРС. Перивентрикулярное белое вещество средних и задних лобных долей было выбрано в качестве зон интереса для изучения спектральных характеристик нейрометаболитов, как одна из чувствительных областей к токсико-гипоксическим изменениям, вызванным отравлением психотропными веществами. Кора поясной извилины, как часть лимбической системы являлась второй зоной интереса. Вначале были проведены измерения показателей соотношения метаболитов во всем объеме вокселей, затем, в связи с неоднородностью показателей было проведено разделение на 6 зон. В данных областях определялись соотношения концентрации метаболитов Cho/Cr, NAA/Cr, Cho/NAA.

### 2.3.7 Электроэнцефалография

Выполняли ЭЭГ на аппаратно-программном электроэнцефалографическом комплексе «Мицар-ЭЭГ-10/70-201» (ООО «Мицар», Россия) в 17 отведениях с референтным и ипсилатеральными ушными электродами. ЭЭГ регистрировали и анализировали в стандартных монополярных и биполярных отведениях по международной

системе «10–20». Полоса пропускания от 1,6 до 70 Гц. Фильтр сетевой наводки 50 Гц. Регистрацию ЭЭГ начинали в ранний период после редукции токсикогенной стадии острого отравления. Среднее время регистрации составляла 20 минут. Основные амплитудно-частотные параметры ЭЭГ у пациентов оценивали в центральных отведениях (С3 и С4). Анализ амплитудно-частотных параметров ЭЭГ проводили за эпоху анализа 10 с. Выделяли следующие диапазоны частот: дельта (0,5–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–12 Гц), бета (13–25 Гц). Для интегральной оценки ЭЭГ использовали показатель частоты правого края спектра (spectral edge frequency — SEF) — частота, при которой суммарная спектральная мощность ЭЭГ достигала 50% (SEF-50) или 90% (SEF-90) от общей мощности за выбранную эпоху анализа. Проводили фотостимуляцию и аудиостимуляцию. У пациентов на ЭЭГ оценивали наличие патологической активности: 1) очаговой; 2) эпилептиформной (комплексы типа «пик-медленная волна», «острая-медленная волна»); 3) пароксизмальной. Эпилептиформную активность оценивали путем определения частоты регистрации — количества событий за выбранную эпоху анализа. Критерием констатации устойчивой эпилептиформной активности на ЭЭГ являлась частота регистрации эпилептиформных событий: устойчивая регистрация событий в течение 5 мин чаще, чем 1 раз в 20 с. Количественным критерием выступал индекс эпилептиформной активности как относительное (в %) количество секунд, скомпрометированных эпилептиформным событием (при эпохе анализа не менее 1 мин).

### **2.3.8 Клинико-эпидемиологический метод исследования**

Для расчета количественных показателей эпидемиологического процесса (темпа прироста/снижения, абсолютного прироста/снижения, коэффициента роста/снижения) использовались отчетные статистические материалы. Расчет показателей проводился на 100 тыс. населения. Для определения и оценки параметров циклических колебаний встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК использовался метод сглаживания по ординатам, а для оценки тенденции - прямолинейная регрессия. Статистическая сводка и группировка исходных данных, по которым в дальнейшем проводился, статистический анализ осуществились по методике, описанной А. А. Дегтяревым (1982) [32] и П. И. Мельниченко и соавт. (2006) [96].

### **2.3.9 Клинико-психопатологический метод исследования**

Метод базировался на использовании диагностических критериев и дефиниций Международной классификации болезней 10 пересмотра (раздел «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления ПАВ с седативным эффектом» F13.x). Метод осуществлялся путем «прямого наблюдения», «индивидуального интервьюирования» и «экспресс-анкетирования». Изучение клинического течения интоксикационного делирия, обусловленного острым отравлением прекурсорами ГОМК, проводилось ежедневно с использованием шкалы оценки тяжести делирия DRS-R-98. Для оценки когнитивных функций использовали нейропсихологические методы исследования (MoCA и Fab). Оценку постинтоксикационной астении проводили по критериям, предложенным Т. А. Абрамовой [3], учитывая как психопатологическую симптоматику, так и вегетативные и диспептические нарушения.

### **2.3.10 Метод оценки состояния центральной гемодинамики, жидкостных секторов организма при использовании интегральной реографии**

Метод интегральной реографии и биоимпедансометрии проводился с помощью компьютеризированного аппаратно-программного комплекса «Диамант — v.11.06.2018 г.» (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург) в строгом соответствии с рекомендациями и расчетными формулами, представленными в работе А. Н. Лодягина (2007) [64] и Д. В. Николаева и соавт. (2009) [15]. Изучались параметры центральной гемодинамики с оценкой ударного и сердечного индексов, коэффициента резерва, показателя напряженности дыхания, электрических эквивалентов объемов общей жидкости, внеклеточной жидкости и внутриклеточной жидкости.

### **2.3.11 Метод локальной гипотермии в лечении пациентов с делирием**

Для проведения локальной гипотермии в составе комплексной терапии использовали отечественный аппарат АТГ-01 (КриоТехноМед, Россия) согласно методическим рекомендациям [69]. АТГ-01 обеспечивал поверхностное отведение тепла от волосистой части головы с помощью шлема, содержащего каналы с хладоносителем (пропиленгликолем) внутри. В ходе проведения краниocereбральной гипотермии базовая температура пациента регистрировалась термометром в наружном слуховом проходе. Волосы пациента смачивались водой для улучшения теплопроводения. На

голову пациента надевали шлем-криоаппликатор. Поверх шлема-криоаппликатора надевали термоизоляционный шлем соответствующего размера, плотно фиксируя его под подбородком пациента. Через 5 минут после регистрации тимпанической температуры начинали процедуру охлаждения скальпа. Длительность процедуры составила 180 минут. Добивались установки температуры шлема равной 5 °С. Сеанс завершался без периода плавного согревания. Не допускалось снижение температуры ядра тела ниже 36,2 °С и тимпанической температуры не ниже 34–35 °С.

### **2.3.12 Методы оценки эффективности проводимой терапии**

Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования в период 1-х, 3-х, 5-х и 7-х суток. Общее клиническое впечатление от эффекта проводимой терапии оценивалось по шкале CGI-I (общее впечатление) и CGI-S (тяжесть заболевания) [351]. Основным критерием эффективности стала доля выздоровевших пациентов. Динамика изменений делириозного синдрома проводилась с использованием шкалы DRS-R-98.

### **2.3.13 Методы статистической обработки результатов исследования**

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 Бенъямини-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  $r > 0,7$ . Чувствительность, специфичность и диагностическая точность оценивались по стандартным формулам [135].

Из методов многомерной статистики применялся дискриминантный анализ в модуле «Discriminant Analysis» с целью прогнозирования исходов острых отравлений и интоксикационного делирия. Для установления информативных признаков, включенных в каноническую линейную дискриминантную функцию (КЛДФ), проводился отбор переменных, у которых имелось не менее ста значений. Включались в функцию показатели, для которых уровень значимости по F-критерию Фишера был  $p \leq 0,05$ , а значения показателя фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor (VIF)) не превышало 10, в противном случае определяли, что переменная сильно зависит от других и непригодна для включения в анализ. Для построения функций использовалась выборка, приближающаяся к нормальному распределению по критериям Шапиро-Уилка с коэффициентом не ниже 0,75. Качество функции оценивалось по критерию Wilks Lambda, собственных значений и канонической корреляции. Вклад КЛДФ в межгрупповую дисперсию симптомов оценивался по  $\chi^2$ -критерию Пирсона при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Проводился расчет координат центроидов для диагностируемых групп. 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». С целью отбора значимых коэффициентов для включения в модель задавалось критическое значение F-критерия Фишера = 3–4, обеспечивающее уровень значимости коэффициентов  $p \leq 0,05$ . Изучался вклад факторов в модель исходя из общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого параметра. Значимость модели оценивали по величине F-критерия Фишера. Коэффициент детерминации  $R^2$  определял информационную способность модели.

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». Вид уравнения тренда выбирался на основании качественного анализа исходного временного ряда после построения графика временной последовательности.

#### **2.4 Заключение к главе 2**

Работа была выполнена в пять этапов, на каждом из которых полученный материал был обработан статистически. В статистическом анализе использованы непараметрические методы. Моделирование и прогноз осуществлялись с применением методов многомерной статистики с отбором показателей, приближающихся к нормальному распределению. Оценка клинических проявлений интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК осуществлялась с использованием клинико-психопатологического метода.

### ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК

#### 3.1 Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах Российской Федерации

В ходе работы было установлено, что за трехлетний период (2021–2023 гг.) из регионов РФ встречаемость острых отравлений прекурсорами ГОМК на 100 тыс. населения была выше среди жителей Санкт-Петербурга, Ленинградской и Омской областей и Республики Татарстан. Было доказано преобладание случаев острых отравлений прекурсорами ГОМК среди жителей Санкт-Петербурга в 2021 и 2022 гг., а в 2023 г. — среди жителей Омской области. В Республике Татарстан данный показатель за 3-летний период увеличился с 10,4 до 15,6 на 100 тыс. населения, что составляет рост на 50,0% к 2023 г., в 1,5 раза. В Ленинградской области данный показатель оставался наименьшим из всех регионов и находился в пределах от 6,7 до 7,1 на 100 тыс. населения (Таблица 9).

Таблица 9 — Встречаемость острых отравлений прекурсорами ГОМК (на 100 тыс. населения) в регионах РФ за период с 2021 по 2023 гг.

Регион РФ, эпидемиологический показатель	Временной период (год)		
	2021	2022	2023
Санкт-Петербург, $y_i$	30,5	<b>21,7</b>	22
Ленинградская область, $y_i$	7,1	8,4	6,7
Омская область, $y_i$	1,8	6,6	<b>32,1</b>
Республика Татарстан, $y_i$	10,4	6,2	<b>15,6</b>

Примечание:  $y_i$  — интенсивный показатель в отчетном периоде (на 100 тыс. населения)

В ходе проведения статистического анализа эпидемиологических данных было установлено, что в Санкт-Петербурге общее количество случаев встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК за период с 2015 по 2024 гг. достигло 149,9 (на 100 тыс. населения), в Ленинградской области — 56,4 (на 100 тыс. населения), в Омской области за четырехлетний период (2020 по 2023 гг.) — 37,7 (на 100 тыс. населения), в Республике Татарстан за семилетний период (2017 по 2023 гг.) — 57,2 (на 100 тыс. населения).

Многолетняя динамика встречаемости данных отравлений за указанные временные периоды имела отчетливую тенденцию к росту во всех четырех регионах РФ (Рисунки 1–4).

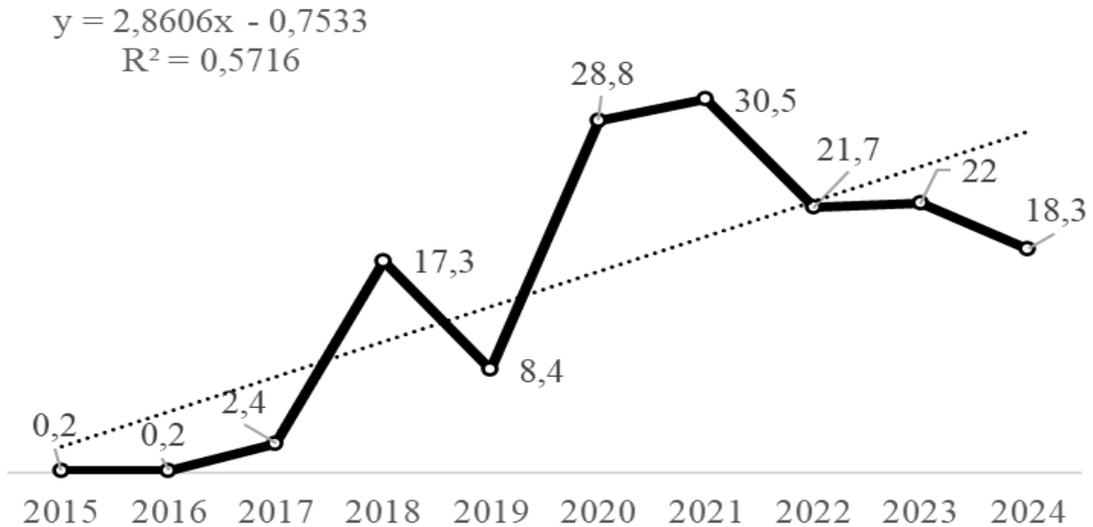


Рисунок 1 — Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди пациентов ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи за период с 2015 по 2024 гг. (на 100 тыс. населения Санкт-Петербурга)



Рисунок 2 — Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди пациентов, проходивших лечение в медицинских учреждениях Ленинградской области за период с 2015 по 2023 гг. (на 100 тыс. населения) по данным Всеволожской клинической межрайонной больницы и Токсовской межрайонной больницы

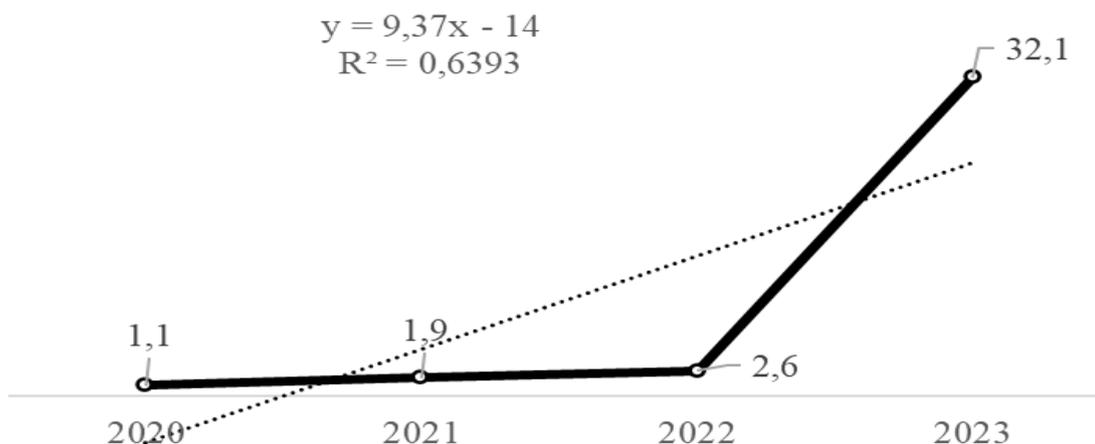


Рисунок 3 — Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди пациентов, проходивших лечение в медицинских учреждениях Омской области за период с 2020 по 2023 гг. (на 100 тыс. населения) по данным Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1

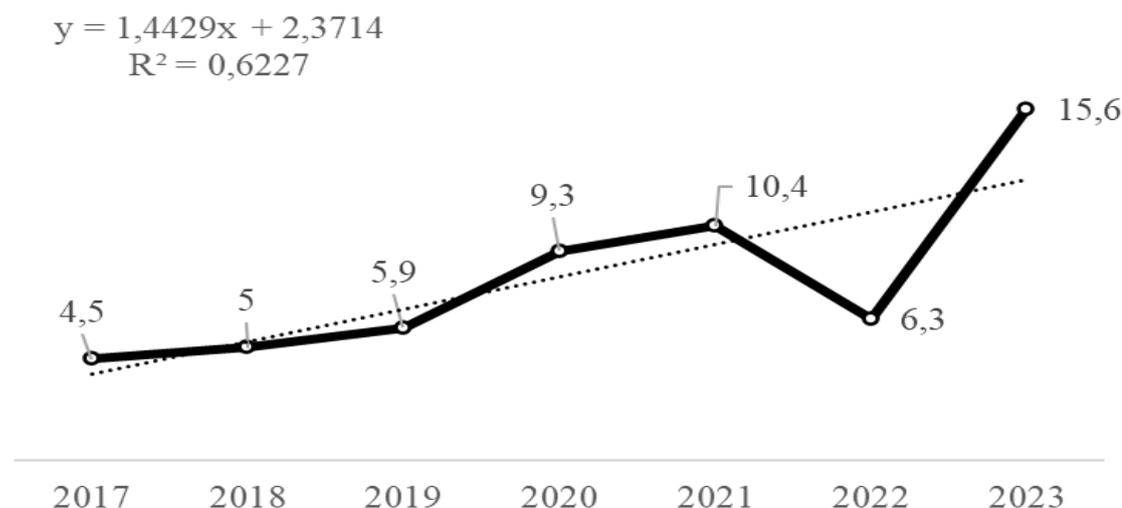


Рисунок 4 — Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди пациентов, проходивших лечение в медицинских учреждениях Республики Татарстан за период с 2017 по 2023 гг. (на 100 тыс. населения) по данным Городской клинической больницы № 7 имени М. Н. Садыкова г. Казань

Выраженность интенсивного показателя случаев обнаружения острых отравлений прекурсорами ГОМК (на 100 тыс. населения) была выше с 2016 по 2017 гг. — в Ленинградской области, в период с 2018 по 2022 гг. — в Санкт-Петербурге, в 2023 г. — в Омской области. Коэффициент роста в Санкт-Петербурге к 2024 г. составил — в

91,5 раза, в Ленинградской области к 2023 г. — в 7,4 раза по сравнению с 2015 г. В Омской области к 2023 г. показатель вырос в 29,2 раза по сравнению с 2020 г., в Республике Татарстан к 2023 г. — в 3,5 раза по сравнению с 2017 г. Абсолютный прирост встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК из четырех регионов РФ был выше в 2017, 2018, 2020 и 2021 гг. — в Санкт-Петербурге, в 2019 г. — в Ленинградской области, в 2022 и 2023 гг. — в Омской области. Темп прироста из четырех регионов РФ был выше в 2017, 2018 и 2020 гг. — в Санкт-Петербурге, в 2019 г. — в Ленинградской области, в 2021, 2022 и 2023 гг. — в Омской области (Таблица 10).

Таблица 10 — Количественная характеристика многолетней динамики встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за десятилетний период с 2015 по 2024 гг.

П	Р	Временной период (год)									
		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
у <sub>i</sub>	I	0,2	0,2	2,4	<b>17,3**</b>	<b>8,4*</b>	<b>28,8**</b>	<b>30,5**</b>	<b>21,7**</b>	22,0	18,3
	II	0,9	<b>6,6**</b>	<b>6,2**</b>	5,2	8,2	7,1	7,2	8,4	6,7	-
	III	-	-	-	-	-	1,1	1,9	2,6	<b>32,1**</b>	-
	IV	-	-	4,5	5,0	5,9	9,3	10,4	6,3	15,6	-
А <sub>пр/с</sub>	I	-	-	<b>2,2**</b>	<b>14,9**</b>	-8,9	<b>20,4**</b>	<b>1,7*</b>	-8,8	0,3	-3,7
	II	-	5,6	-0,3	-1,0	<b>3,0*</b>	-1,1	0,1	1,2	-1,7	-
	III	-	-	-	-	-	-	0,8	<b>1,4**</b>	<b>29,5**</b>	-
	IV	-	-	-	0,5	0,9	3,4	1,1	-4,1	9,3	-
Т <sub>пр/с</sub> , %	I	-	-	<b>1099,9**</b>	<b>620,8**</b>	-51,4	<b>242,8**</b>	5,9	-28,8	1,4	-16,8
	II	-	622,2	-4,6	-16,1	<b>57,7**</b>	-13,4	1,4	16,6	-20,2	-
	III	-	-	-	-	-	-	<b>72,7**</b>	<b>116,6**</b>	<b>1134,6**</b>	-
	IV	-	-	-	11,7	18,0	57,6	11,8	-39,4	147,6	-
К <sub>р/с</sub> , раз	I	-	-	<b>12,0**</b>	<b>7,2**</b>	<b>-2,0*</b>	<b>3,4*</b>	1,0	-1,4	1,0	-1,2
	II	-	7,2	-1,0	-0,8	1,2	-1,1	1,0	1,2	-1,2	-
	III	-	-	-	-	-	-	<b>1,7*</b>	<b>2,2*</b>	<b>12,3**</b>	-
	IV	-	-	-	1,1	1,2	1,6	1,1	-1,6	2,4	-

Примечание: П — показатели; Р — регионы РФ, I — Санкт-Петербург, II — Ленинградская область, III — Омская область, IV — Республика Татарстан; у<sub>i</sub> — интенсивный показатель в отчетном периоде (на 100 тыс. населения); А<sub>пр/с</sub> — абсолютный прирост или снижение; Т<sub>пр/с</sub> — темп прироста или снижения; К<sub>р/с</sub> — коэффициент роста или снижения; отличия между регионами РФ распределения признака по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,001$

### 3.2 Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди жителей Санкт-Петербурга

По данным ХТИ проведенных в многопрофильном стационаре скорой помощи Санкт-Петербурга за десятилетний период с 2015 по 2024 гг. было зарегистрировано 23,1 [2,2; 32,7] случаев обнаружения ГОМК в биологических средах, среди всех госпитализированных (на 100 тыс. населения) (Рисунок 5).

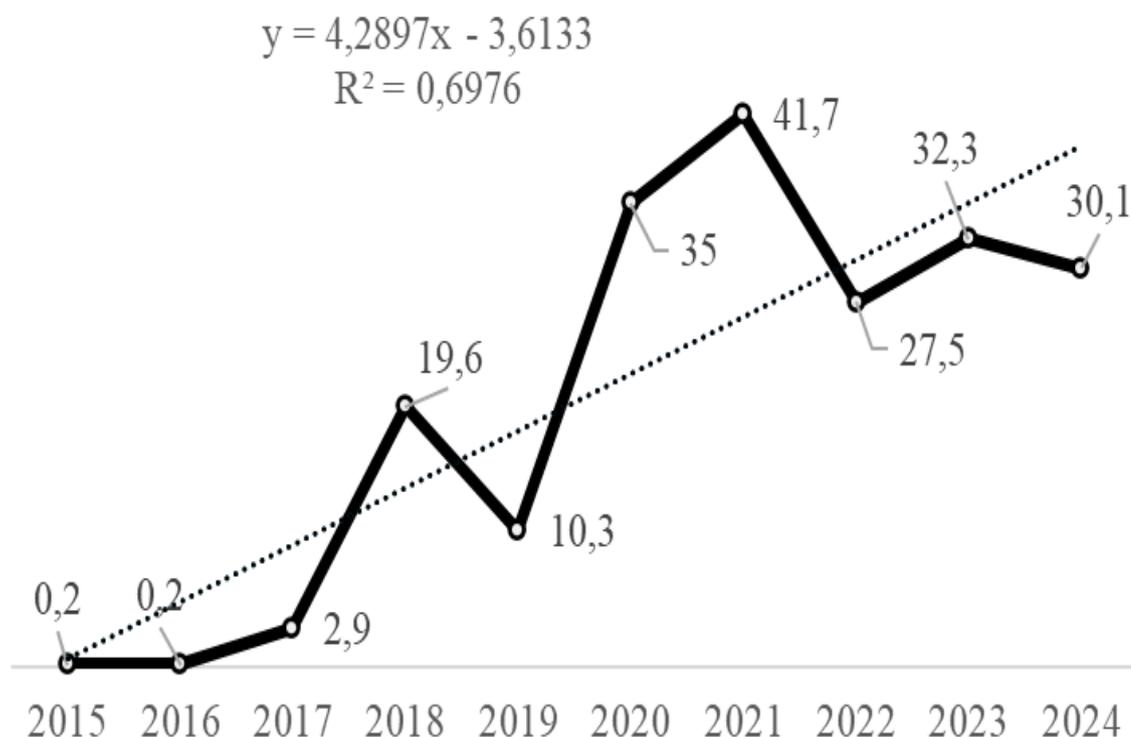


Рисунок 5 — Динамика встречаемости случаев обнаружения ГОМК в биологических средах у пациентов, проходивших лечение в многопрофильном стационаре скорой помощи за период с 2015 по 2024 гг. (на 100 тыс. населения Санкт-Петербурга) по данным ХТИ

Общая динамика встречаемости случаев с положительным результатом ХТИ на содержание ГОМК в биологических средах за многолетний период имела тенденцию к росту ( $y = 4,2897x - 3,6133$ ,  $R^2 = 0,6976$ ). В 2024 г. коэффициент роста увеличился в 150,5 раза, абсолютный прирост составил 29,9, темп прироста — 14950,0% по сравнению с 2015 г.

Максимальное значение интенсивного показателя случаев обнаружения ГОМК в биологических средах (на 100 тыс. населения) отмечали в 2021 г. (41,7), абсолютного прироста (на 100 тыс. населения) — в 2020 г. (24,7), абсолютного снижения (на 100

тыс. населения) — в 2022 (-14,2), темпа прироста (на 100 тыс. населения) — в 2017 г. (1349,9%), темпа снижения (на 100 тыс. населения) — в 2019 г. (-47,4%) по сравнению с предыдущим периодом. Коэффициент роста встречаемости случаев обнаружения ГОМК в биологических средах был выше в 2017 г. и составил в 14,5 раза по сравнению с 2015 и 2016 гг. Из всех периодов снижения данный коэффициент отличался в 2019 г. и составил -2,0 раза по сравнению с предыдущим периодом (Таблица 11).

Таблица 11 — Количественная характеристика многолетней динамики обнаружения ГОМК в биологических средах по данным ХТИ среди проходивших лечение в многопрофильном стационаре скорой помощи, отражающая показатели роста и прироста за десятилетний период с 2015 по 2024 гг.

Показатель	Временной период (год)									
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
$y_i$	0,2	0,2	2,9	19,6	10,3	35,0	<b>41,7*</b>	27,5	32,3	30,1
Апр/с	-	-	2,7	16,7	-9,3	<b>24,7*</b>	6,7	<b>-14,2*</b>	4,8	-2,3
Тпр/с, %	-	-	<b>1349,9**</b>	575,8	<b>-47,4*</b>	239,8	19,1	-34,0	17,4	-6,8
Кр/с, раз	-	-	<b>14,5**</b>	7,0	<b>-2,0*</b>	3,4	1,2	-1,5	1,2	-1,1

Примечание:  $y_i$  — интенсивный показатель в отчетном периоде (на 100 тыс. населения); А<sub>пр/с</sub> — абсолютный прирост или снижение; Т<sub>р/с</sub> — темп роста или снижения; Т<sub>пр/с</sub> — темп прироста или снижения; К<sub>р/с</sub> — коэффициент роста или снижения; внутригодовые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,001$

Следует указать, что периодов подъема, как и снижения случаев госпитализации пациентов с положительным результатом на содержание ГОМК в биологических средах было одинаковым (Таблица 12). В период с 2019 по 2021 гг. абсолютный прирост статистически значимо был выше в сравнении с другими периодами подъема и достиг значения, равного 31,4 (на 100 тыс. населения). В период с 2021 по 2022 гг. его значение было наиболее низким, чем в другие периоды снижения, и составило -14,2 (на 100 тыс. населения). Обращает на себя внимание, что периоды снижения изучаемого показателя: с 2018 по 2019 гг., с 2021 по 2022 гг. и с 2023 по 2024 гг., имели короткую общую продолжительность (6 лет) в сравнении с периодами его подъема (9 лет).

Таблица 12 — Количественная характеристика многолетней динамики обнаружения ГОМК в биологических средах (по данным ХТИ) среди пациентов многопрофильного стационара скорой помощи за десятилетний период с 2015 по 2024 гг.

Показатель	Временной период (год)					
	Подъем заболеваемости			Снижение заболеваемости		
	2015– 2018	2019– 2021	2022– 2023	2018– 2019	2021– 2022	2023– 2024
$y_i$	22,9	87,0	59,8	29,9	69,2	62,4
$A_{\text{пр/с}}$	19,4	<b>31,4<sup>**</sup></b>	4,7	-9,3	<b>-14,2<sup>*</sup></b>	-2,2
$T_{\text{пр/с}}, \%$	9700,0	304,8	17,4	-47,4	-34,0	-6,8
$K_{\text{р/с}}, \text{раз}$	98,0	4,0	1,2	-2,0	-1,5	-1,1

Примечание:  $y_i$  — интенсивный показатель в отчетном периоде (на 100 тыс. населения);  $A_{\text{пр/с}}$  — абсолютный прирост или снижение;  $T_{\text{пр/с}}$  — темп прироста или снижения (в %);  $K_{\text{р/с}}$  — коэффициент роста или снижения; отличия распределения признака между временными периодами по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,001$

Всего с 2015 по 2024 гг. в многопрофильный стационар скорой помощи было госпитализировано 8558 пациентов с положительным результатом на наличие ГОМК в биологических средах по данным ХТИ. Большая часть из них по причине наличия признаков острого отравления прекурсорами ГОМК маршрутизировалась в токсикологические отделения ЦОО — в 82,1 [73,2; 88,7]% случаев, остальная часть продолжила лечение в терапевтических и хирургических отделениях с учетом ведущей патологии.

Общая динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК за десятилетний период с 2015 по 2024 гг. в Санкт-Петербурге имела отчетливую тенденцию к росту ( $y = 2,8622x - 0,7633$ ,  $R^2 = 0,5718$ ). Всего прошло лечение в ЦОО 8152 пациентов, что составило 95,2% от всех госпитализированных с положительным ГОМК в биологических средах (Рисунок 1).

Динамика медианного внутригодового показателя встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК за период с 2015 по 2024 гг. имела тенденцию к росту ( $y = 0,1224x + 59,371$ ,  $R^2 = 0,0006$ ) (Рисунок 6).

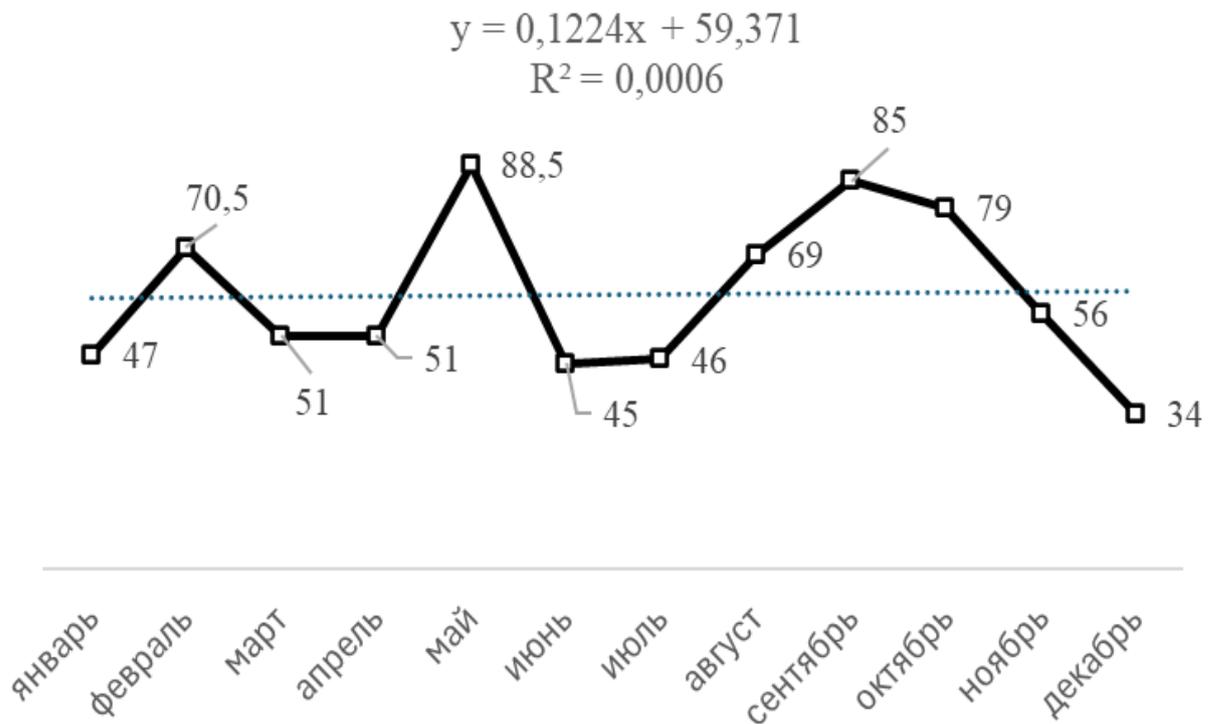


Рисунок 6 — Динамика внутригодового медианного показателя встречаемости случаев острых отравлений прекурсорами ГОМК среди пациентов ЦОО по данным многопрофильного стационара скорой помощи за период с 2015 по 2024 гг.

Основной пик роста поступления пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК приходился на май — 88,5 [3,0; 145,0] случаев и сентябрь 85,0 [12,0; 166,0] случаев.

Следует указать, что с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК чаще поступали пациенты в ночное время суток, с 24:00 до 6:00 — 59,0% случаев ( $p = 0,001$ ), реже с 18:00 до 24:00 — в 18,7% случаев. Большая часть пациентов с острыми отравлениями данными токсикантами доставлялась бригадами скорой помощи в ЦОО с улицы и увеселительных мероприятий — в 70,0% ( $p = 0,001$ ) случаев, реже с места проживания и мест дорожно-транспортных происшествий — в 30,0% случаев.

В общей структуре острых отравлений наркотиками и психодислептиками (Т40) медианный показатель, отражающий долю встречаемости острых отравлений изучаемыми прекурсорами за период с 2021 по 2023 гг. достиг 20,5 [17,2; 24,7]% (Таблица 13).

Таблица 13 — Доля острых отравлений прекурсорами ГОМК в структуре острых отравлений наркотиками и психодислептиками (Т40) за период с 2021 по 2023 гг. (по данным многопрофильного стационара скорой помощи)

Показатель	Временной период (год)		
	2021	2022	2023
$y_i$ , острые отравления (Т40)	123,4	105,9	127,7
$y_i$ , острые отравления прекурсорами ГОМК	30,5	21,7	22,0
Доля острых отравлений прекурсорами ГОМК в общей структуре (Т40), %	24,7	20,5	17,2

Примечание:  $y_i$  — интенсивный показатель в отчетном периоде (на 100 тысяч населения)

В ходе работы было установлено, что в ЦОО по частоте встречаемости острые отравления ГОМК в период с 2021 по 2023 гг. находились на втором месте после острых отравлений синтетическими катинонами ( $\alpha$ -PVP) (Рисунок 7).

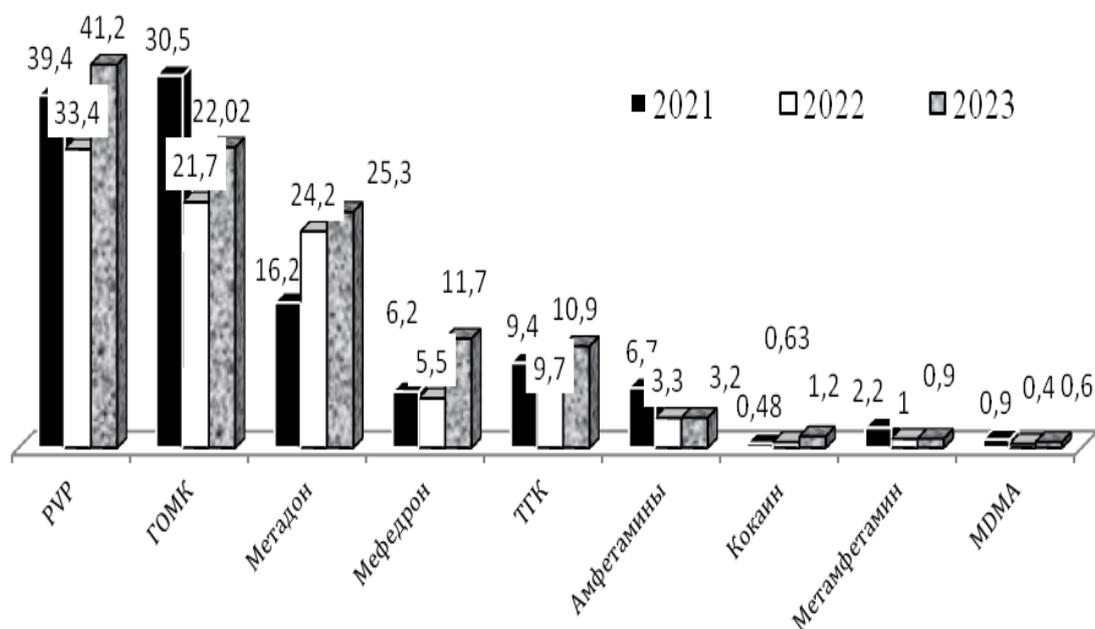


Рисунок 7 — Структура острых отравлений наркотиками и психодислептиками (Т40) за период с 2021 по 2023 гг. (на 100 тыс. населения Санкт-Петербурга) по данным многопрофильного стационара скорой помощи

За период с 2015 по 2024 гг., с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК чаще поступали мужчины в 89,0 [79,0; 89,5]% случаев ( $p = 0,0001$ ). Общая тенденция

встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК у мужчин и женщин стремилась к росту (Рисунок 8).

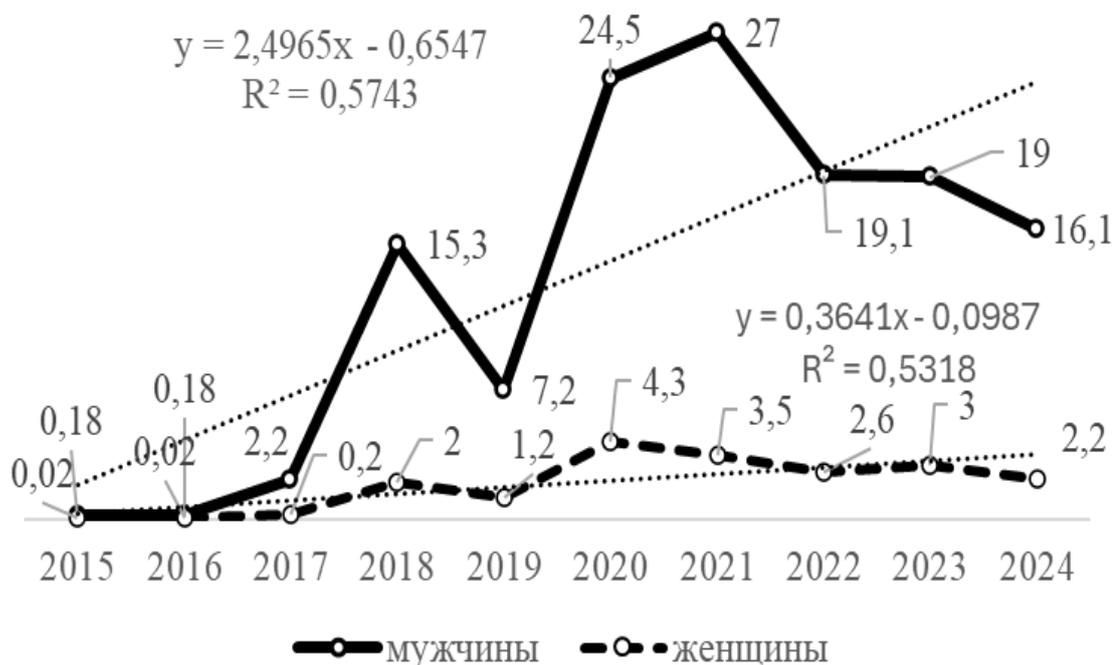


Рисунок 8 — Многолетняя динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК среди мужчин и женщин (на 100 тыс. населения) по данным многопрофильного стационара скорой помощи за период с 2015 по 2024 гг.: сплошная линия — мужчины, прерывистая линия — женщины

За период с 2015 по 2024 гг. чаще с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК поступали лица в возрасте от 24 до 35 лет — в 67,1% случаев ( $p = 0,001$ ).

### 3.3 Сравнительный анализ встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК изолированно и в сочетании с другими ПАВ (по данным ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе)

В ходе работы было установлено, что из 2400 случаев острых отравлений прекурсорами ГОМК по данным ХТИ достоверно чаще обнаруживали в биологических средах ГОМК вместе с другими ПАВ или лекарственными веществами — в 1301 (54,3%,  $\chi^2 = 33,0$ ,  $p = 0,001$ ) случаях. По данным ХТИ изолированно ГОМК встречалась в биологических средах реже — в 1099 (45,7%) случаях. Всего по данным ХТИ было установлено 19 разных сочетаний использования ПАВ и прекурсоров ГОМК, чаще обнаруживали в биологических средах ГОМК вместе с одним ПАВ из других

групп — в 1095 (84,1%),  $\chi^2 = 1214,9$ ,  $p = 0,001$ ) случаях, реже ГОМК и два и более ПАВ из других групп — в 206 (15,9%) случаях. Достоверно чаще диагностировали случаи сочетанного использования прекурсоров ГОМК и психостимуляторов — в 754 (57,9%,  $\chi^2 = 16,3$ ,  $p = 0,001$ ) случаях.

При анализе архивных историй болезни было установлено чаще поступали в ЦОО пациенты с острым отравлением прекурсорами ГОМК легкой степени тяжести, реже — с острым отравлением тяжелой степени в состоянии комы вне зависимости от сочетанного или изолированного приема токсикантов (Таблица 14).

Таблица 14 — Оценка тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК врачами-токсикологами у пациентов ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи (по данным архивных историй болезни,  $n = 2400$ )

Варианты употребления прекурсоров ГОМК	Тяжесть острого отравления					
	Легкая		Средняя		Тяжелая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сочетанное употребление ГОМК с др. ПАВ, $n = 1301$	857	<b>65,8*</b>	369	28,4	75	5,8
Изолированное употребление ГОМК, $n = 1099$	676	<b>61,5*</b>	365	33,2	58	5,3

Примечание: внутригрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости \* —  $p \leq 0,01$

Следует указать, что сочетанное употребление прекурсоров ГОМК и метадона, прекурсоров ГОМК и этанола приводило к развитию острых отравлений тяжелой степени, пациенты маршрутизировались в ОРИТ. При сочетанном использовании прекурсоров ГОМК и ТГК или психостимуляторов чаще госпитализировались пациенты с острым отравлением легкой и средней степени тяжести.

### 3.4 Характеристика исходов острых отравлений прекурсорами ГОМК (по данным ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе)

Согласно данным архивных историй болезни, медианный показатель времени восстановления сознания был наиболее продолжительным у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и метадоном и составил 12,3 [5,4; 13,7] часа ( $p = 0,0001$ ), наименьший — при изолированном употреблении прекурсоров ГОМК — 1,4 [0,29; 4,5] часа (Рисунок 9).

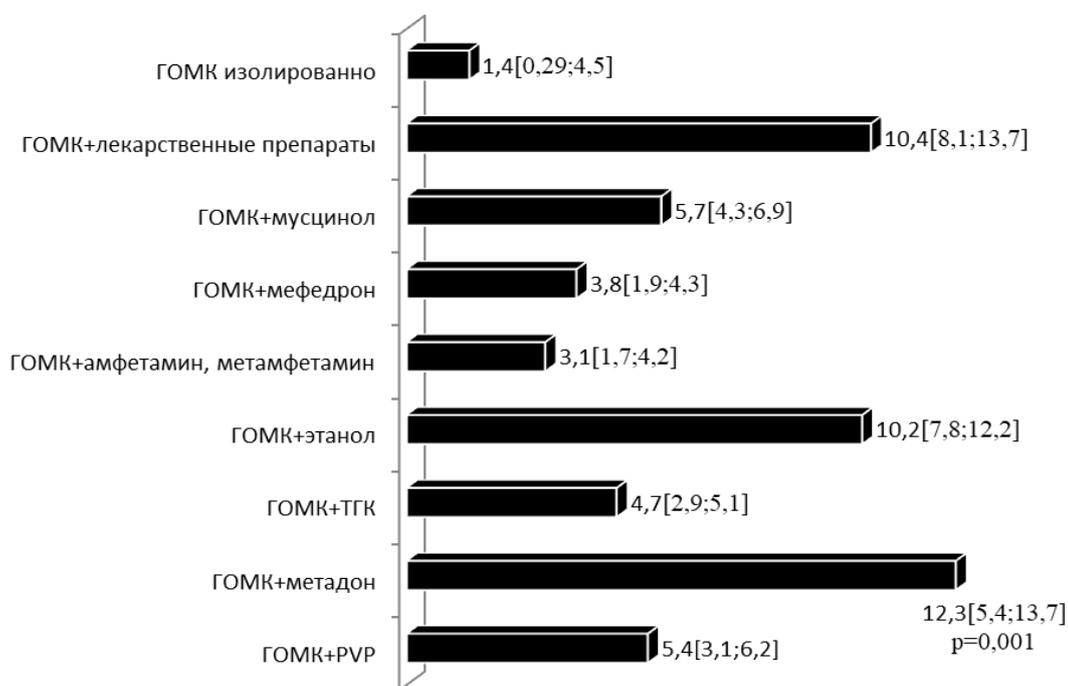


Рисунок 9 — Сравнительная оценка времени восстановления сознания у пациентов острым отравлением прекурсорами ГОМК, в часах; p — межгрупповые отличия по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Беньямини-Гохберга

Следует указать, что большая часть пациентов после купирования острого отравления были выписаны домой — в 98,4% случаев ( $\chi^2 = 4500$ ,  $p = 0,01$ ). Длительность пребывания их 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 (Таблица 15).

Из 2400 случаев острых отравлений было установлено, что чаще при сочетанном и изолированном характере употребления токсикантов встречались осложнения в виде ОДН в 169 (13%) и 38 (3,4%) случаях, ОССН в 79 (6,1%) и 38 (3,4%) случаях (Таблица 16). Чаще ОДН и ОССН наблюдали при сочетанном характере употребления прекурсоров ГОМК и других ПАВ или лекарственных препаратов (этанол, метадон, барбитураты, бензодиазепины и др.) ( $\chi^2 = 11,5$ ,  $p = 0,009$ ). Интоксикационный делирий встречался как при сочетанном, так и при изолированном характере употребления прекурсоров ГОМК в 33 (2,5%) и 27 (2,4%) случаях ( $p = 0,91$ ). Из всех случаев осложнений, протекающих с ОДН и ОССН, в проведении ИВЛ больше нуждались пациенты с сочетанным характером употребления ГОМК и других ПАВ — в

34,3% случаев, меньше — пациенты с изолированным характером употребления прекурсоров ГОМК — в 18,4% случаев ( $\chi^2 = 3,9$ ,  $p = 0,04$ ).

Таблица 15 — Клиническое течение, исходы острых отравлений прекурсорами ГОМК

Показатели	Группы пациентов, n = 2400		p
	Изолированное употребление ГОМК, n = 1099	Сочетанное употребление ГОМК и др. ПАВ, n = 1301	
Длительность пребывания в стационаре, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], дни	1 [1; 1]	3 [1; 6]	<b>0,001*</b>
Переведены в психиатрические отделения, абс. (%)	3 (0,30)	8 (0,61)	0,21 <sup>#</sup>
Переведены в др. отделения стационара, абс. (%)	5 (0,45)	17 (1,30)	0,03 <sup>#</sup>
Выписаны домой, абс. (%)	1089 (99,1)	1276 (98,1)	0,86 <sup>#</sup>
Летальные исходы, абс. (%)	2 (0,18)	3 (0,23)	0,79 <sup>#</sup>

Примечание: \* — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни; <sup>#</sup> — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Таблица 16 — Осложнения при острых отравлениях прекурсорами ГОМК (n = 2400)

Нозологическая форма	Группы пациентов, n = 2400				p
	Сочетанное употребление ГОМК и др. ПАВ, n = 1301		Изолированное употребление ГОМК, n = 1099		
	абс.	%	абс.	%	
Всего осложнений, из них:	345	26,5	192	17,4	<b>0,00002</b>
ОДН	169	13,0	38	3,4	<b>0,0009</b>
ОССН	79	6,1	38	3,4	<b>0,004</b>
Интоксикационный делирий	33	2,5	27	2,4	0,91
Аспирационный синдром	21	1,6	14	1,3	0,49
Нозокомиальная пневмония	18	1,4	6	0,5	<b>0,04</b>
Судорожный синдром	15	1,2	13	1,2	0,91
Психоорганический синдром	10	0,7	3	0,3	0,18

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Летальность вследствие острых отравлений прекурсорами ГОМК за десятилетний период с 2015 по 2024 гг. из 8152 человек составила 0,15% (12).

### 3.5 Частота интоксикационного делирия в общей структуре острых отравлений прекурсорами ГОМК (по данным ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе)

В ходе проведения сравнительного статистического анализа был установлен медианный показатель частоты интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК (Рисунок 10).

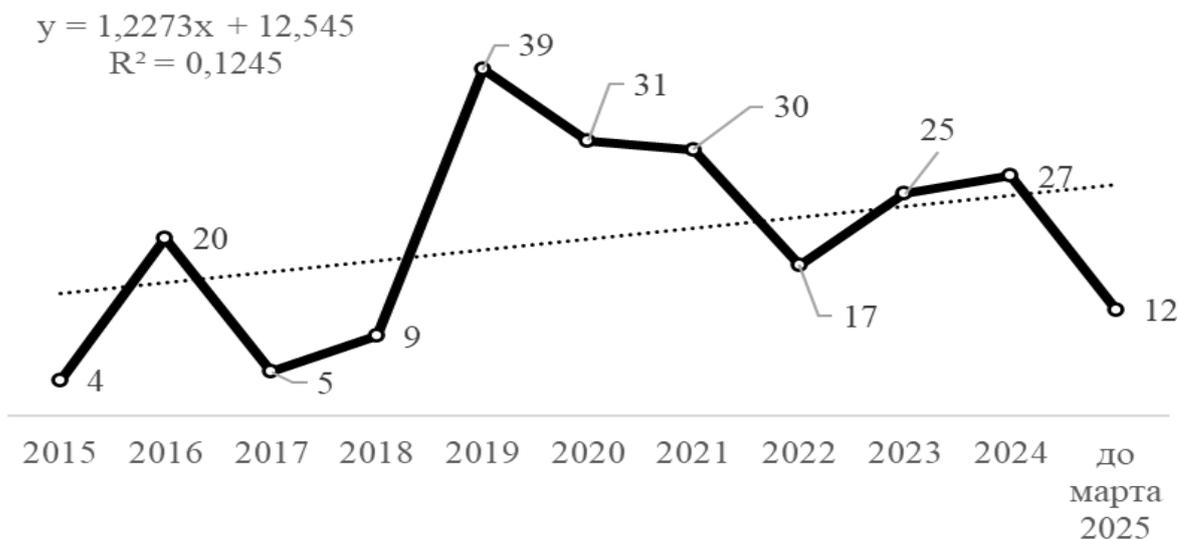


Рисунок 10 — Динамика случаев встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК, осложненных интоксикационным делирием за период с 2015 года по март 2025 года (в абс. числах)

Так, за период с 2015 по 2024 гг. в общей структуре острых отравлений прекурсорами ГОМК делирий встречался в 2,6 [1,7; 5,5]% случаев. Всего за период с 2015 по март 2025 гг. прошли лечение с данной патологией 219 человек.

Динамика встречаемости интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК в указанный временной период имела тенденцию к росту несмотря на неравномерный характер ее распределения. Период подъема наблюдался с 2015 по 2019 гг. с абсолютным приростом 32, темпом прироста 875%, в 9 раз и с 2022 по 2024 гг. с абсолютным приростом 10, темпом прироста 58,8%, в 1,6 раза. Период его снижения отмечали с 2016 по 2017 гг. с абсолютным снижением показателя до 15, темпом снижения 300%, в 4 раза, с 2019 по 2022 гг. с абсолютным снижением показателя до 22, темпом снижения 56,4%, в 2,3 раза и с 2024 по март 2025 гг. с абсолютным снижением показателя до 15, темпом снижения 55,5%, в 2,2 раза. Таким образом, по

длительности периоды подъема не отличались от периодов снижения встречаемости интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК в данном временном диапазоне.

### 3.6 Заключение к главе 3

Таким образом, из 85 регионов РФ острые отравления прекурсорами ГОМК чаще обнаруживались среди жителей Санкт-Петербурга, Ленинградской и Омской областей и Республики Татарстан. Динамика встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в данных регионах имела тенденцию к росту. Пик госпитализаций с данными отравлениями приходился на весенние и осенние месяцы, что характеризуется высоким риском ухудшения психологического состояния людей в этот период [45].

Было доказано, что в структуре всех острых отравлений ПАВ (Т40) отравления прекурсорами ГОМК занимали долю, равную 20,5 [17,2; 24,7]%, и по частоте встречаемости находились на 2-м месте после острых отравлений синтетическими катинонами ( $\alpha$ -PVP). Установлено, что с сочетанным употреблением прекурсоров ГОМК и других ПАВ госпитализировались пациенты чаще — в 54,3% случаев. Из осложнений течения острого отравления токсикантами на первый план выступала ОДН, от 8,3 до 13%. Медианный показатель встречаемости интоксикационного делирия составил 2,6 [1,7; 5,5]%. Динамика частоты данной патологии за период с 2015 по март 2025 гг. имела тенденцию к росту. В структуре исходов острых отравлений прекурсорами ГОМК летальность за десятилетний период в Санкт-Петербурге составила 12 случаев (0,15%) из 8152 человек. В большем проценте случаев острые отравления прекурсорами ГОМК оканчивались благоприятно — в 99,1% выпиской из стационара домой. Медианный показатель времени нахождения пациентов в стационаре при изолированном характере употребления токсикантов составил 1[1;1] дней.

#### ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК

В ходе данного этапа работы было обследовано 432 пациента I группы с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК в ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе. Следует указать, что общим фактором, позволяющим объединить прекурсоры ГОМК в единую группу, стало наличие в биологических средах пациентов, по данным ХТИ, ГОМК. Анамнестически было установлено, что чаще из группы прекурсоров ГОМК пациенты употребляли 1,4-БД — в 410 (94,9%) случаях (I-d подгруппа),  $\chi^2 = 696,9$ ,  $p = 0,00003$ , и значительно реже — в 22 (5,1%) случаях — ГБЛ (I-f подгруппа). Чаще пациенты I группы доставлялись бригадами скорой помощи с улицы или увеселительных мероприятий — в 385 (89,1%,  $\chi^2 = 528,9$ ,  $p = 0,00006$ ) случаях, реже с мест дорожно-транспортного происшествия/отдела полиции — в 29 (6,7%) случаях и значительно реже с адреса проживания — в 18 (4,2%) случаях.

В ходе проведения клинико-анамнестического анализа было установлено, что в I группе чаще встречались пациенты: имеющие наследственную отягощенность наркологической патологией одного из родителей — в 283 (65,5%,  $\chi^2 = 83,1$ ,  $p = 0,00002$ ) случаях; не состоящие в браке — в 389 (90%,  $\chi^2 = 554,2$ ,  $p = 0,00003$ ) случаях; имеющие незаконченное среднее/среднее специальное образование — в 295 (68,3%,  $\chi^2 = 115,5$ ,  $p = 0,00003$ ) случаях; не имеющие работы/устроенные неофициально или трудовая деятельность которых связана с выполнением неквалифицированного физического труда — в 273 (63,3%,  $\chi^2 = 60,2$ ,  $p = 0,00003$ ) случаях; воспитанные в неполных семьях — 307 (71,2%,  $\chi^2 = 153,1$ ,  $p = 0,00001$ ); не обращавшиеся ранее за амбулаторной или стационарной наркологической помощью — в 392 (90,7%,  $\chi^2 = 573,6$ ,  $p = 0,00002$ ) случаях.

Большая часть пациентов поступала в ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе с признаками острого отравления прекурсорами ГОМК в возрасте от 24 до 35 лет. Медианный показатель возраста составил 30 [24; 35] лет. В ходе сбора анамнестических сведений было установлено, что прекурсоры ГОМК использовались пероральным путем в готовом виде после приобретения их через интернет ресурс в 276 (64%,  $\chi^2 = 66,6$ ,  $p = 0,00002$ ) случаях, реже самостоятельно изготавливались токсиканты в домашних условиях — в 156 (36%) случаях. В 302 (70%,  $\chi^2 = 136,9$ ,  $p = 0,00001$ ) случаях пациенты I группы считали, что употребляют «безвредное для организма ве-

щество», в 130 (30%) случаях пострадавшие «не могли дать общую характеристику употребляемого наркотика или считали его безвредным для организма».

#### 4.1 Особенности фоновой и сопутствующей патологии у пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК

Пациенты I группы чаще поступали с фоновой и сопутствующей патологией — в 387 (89,6%,  $\chi^2 = 541,5$ ,  $p = 0,00003$ ) случаях (Таблица 17, Таблица 18).

Таблица 17 — Структура фоновой и сопутствующей патологии у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК (n = 432)

№ п/п	Нозологическая форма, МКБ-10	Частота признака	
		абс.	%
Фоновая патология			
1	<b>Некоторые инфекционные болезни, всего, в том числе:</b>	<b>12</b>	<b>2,7</b>
	B16, B18.8. Гепатит В и С	8	66,6
	B24. ВИЧ	4	33,4
2	<b>Болезни органов дыхания, всего, в том числе:</b>	<b>10</b>	<b>2,3</b>
	J42. Хронический бронхит	5	100,0
Сопутствующая патология			
3	<b>Травмы, ожоги и обморожения, всего, в том числе:</b>	<b>325</b>	<b>72,2</b>
	T00.2, T00.3. Поверхностные травмы нескольких областей верхних и нижних конечностей	214	65,8*
	S00.7. Множественные поверхностные травмы головы	84	25,8
	S52, S82. Переломы	27	8,4
4	<b>Болезни органов пищеварения, всего, в том числе:</b>	<b>25</b>	<b>5,8</b>
	K71. Токсическое поражение печени	16	64,0*
	K86.1. Хронический панкреатит	9	36,0
5	<b>Болезни мочеполовой системы, всего, в том числе:</b>	<b>15</b>	<b>3,5</b>
	N11. Хронический пиелонефрит	15	100,0
6	<b>Психические и поведенческие расстройства, всего, в том числе:</b>	<b>241</b>	<b>55,8</b>
	F13.1. Эпизодическое употребление прекурсоров ГОМК с вредными последствиями	142	58,9*
	F13.2. Синдром зависимости от прекурсоров ГОМК	89	36,9
	F20.0, F06.8. Другие психические расстройства	10	4,2
Общее количество случаев, n = 432			
<b>Встречаемость пациентов с патологией</b>		<b>387</b>	<b>89,6*</b>
Встречаемость пациентов без патологии		45	10,4

Примечание: \* — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$  с уровнем значимости  $p < 0,01$

Таблица 18 — Встречаемость психических и поведенческих расстройств, вследствие употребления прекурсоров ГОМК при разной степени тяжести острого отравления у пациентов ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи (n = 432)

Нозологическая форма, МКБ-10	Группа пациентов						p
	I-a, n = 266		I-b, n = 108		I-c, n = 58		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
F13.1. Эпизодическое употребление с вредными последствиями	109	40,9	37	34,2	6	10,3	<b>0,002</b>
F13.2. Синдром зависимости	7	2,6	30	27,7	52	89,6	<b>0,00007</b>
Всего с патологией	116	43,6	67	62,0	58	100,0	<b>0,0005</b>
Всего без патологии	150	56,4	41	38,0	-	-	<b>0,05</b>

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Из сопутствующей патологии преобладали травмы головы и конечностей — в 325 (72,2%) случаях, реже встречались болезни органов пищеварения, мочеполовой системы и инфекционные болезни и болезни органов дыхания. Без сопутствующей соматической патологии лица с острым отравлением прекурсорами ГОМК поступали значительно реже — в 45 (10,4%) случаях (Таблица 17). Пациенты с признаками синдрома зависимости от прекурсоров ГОМК (F13.2) наблюдались в 89 (37%) случаях, преимущественно в I-c подгруппе — в 52 (89,6,  $\chi^2 = 89,7$ ,  $p = 0,00007$ ). Лица с эпизодическим характером употребления токсикантов и вредными последствиями (F13.1) встречались чаще в I-a подгруппе — 109 (40,9%,  $\chi^2 = 9,9$ ,  $p = 0,002$ ). В свою очередь, среди пациентов I-a подгруппы систематический характер употребления токсикантов встречался значительно реже — в 7 (2,6%) случаях, чаще — в 150 (56,4%) случаях острое отравление было обусловлено однократным, одномоментным приемом большой разовой дозировки токсикантов (Таблица 18).

#### 4.2 Особенности клинической картины острого отравления прекурсорами ГОМК

Качественная оценка влияния прекурсоров ГОМК на органы и системы органов пациентов I группы по шкале PSS представлена на рисунке 11.

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 было поражение ЦНС, ДС, ССС. Средний балл, отражающий тяжесть повреждения ЦНС, имел наибольшее значение и составил 1,51 (0,71) (95% ДИ: 0,63–0,83) балл. В свою очередь, среднее значение, отражающее поражение других органов и системы органов было статистически менее значимым (Таблица 19).



Рисунок 11 — Распределение частот степени тяжести поражения органов/системы органов у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК по шкале PSS в период поступления в ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи (в %): снизу рисунка представлены обозначения степени поражения (0 — нет, 1 — легкая, 2 — средняя, 3 — тяжелая)

При сравнительной оценке выраженности среднего общего показателя по шкале PSS при острых отравлениях легкой, средней и тяжелой степени было установлено межгрупповое отличие ( $p = 0,004$ ), что свидетельствует о более выраженных повреждениях органов (системы органов) в группе пациентов с острым отравлением токсикантами тяжелой степени (Таблица 20).

Таблица 19 — Оценка степени нарушений функции органов и системы у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК при поступлении в ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи по шкале PSS

Органы/системы органов	M (SD)	ДИ		p
		-95%	95%	
Нервная система	<b>1,51 (0,71)</b>	<b>0,63</b>	<b>0,83</b>	$P_{н.с/д.с} = 0,01$ $P_{н.с/ссс} = 0,002$ $P_{н.с/печень} = 0,001$ $P_{н.с/мет.нар} = 0,0003$ $P_{н.с/мыш.с} = 0,2 \cdot 10^{-5}$ $P_{н.с/почки} = 0,3 \cdot 10^{-7}$ $P_{н.с/жкт} = 0,2 \cdot 10^{-7}$
Дыхательная система	1,29 (0,49)	0,43	0,57	
Сердечно-сосудистая система	1,14 (0,34)	0,3	0,4	
Печень	0,83 (0,65)	0,57	0,75	
Метаболические нарушения	0,75 (0,68)	0,6	0,79	
Мышечная система	0,11 (0,31)	0,27	0,36	
Почки	0,07 (0,25)	0,22	0,29	
Желудочно-кишечный тракт	0,03 (0,2)	0,15	0,19	
Общий балл	0,71 (0,58)	0,38	1,19	

Примечание: p — внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона; ДИ — доверительный интервал

Таблица 20 — Сравнительная оценка степени повреждения органов и системы органов прекурсорами ГОМК у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК при поступлении в ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи по шкале PSS

Группа пациентов	Шкала PSS, M (SD), балл	ДИ		p
		-95%	95%	
I-a, n = 266	0,33 (0,5)	0,33	0,95	<b>0,004</b>
I-b, n = 108	0,44 (0,7)	0,49	1,3	
I-c, n = 58	1,33 (0,7)	0,47	1,35	

Примечание: p — межгрупповые отличия по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Беньямини-Гохберга; ДИ — доверительный интервал

У пациентов I группы из значимых предшествующих факторов, оказывающих влияние на тяжесть острого отравления по шкале PSS, можно было выделить: употребление 1,4-БД ( $p = 0,002$ ); наличие в анамнезе полинаркомании ( $p = 0,002$ ); систематический характер употребления прекурсоров ГОМК ( $p = 0,001$ ); наличие сопутствующей соматической патологии ( $p = 0,001$ ) (Таблица 21). Среди мужчин и женщин достоверной разницы в степени тяжести острого отравления по шкале PSS установлено не было, однако, у пациентов мужского пола более выраженными были нарушения со стороны печени.

Систематический характер употребления способствовал повышению толерантности к приему токсикантов и, как следствие, острому отравлению тяжелой степени вследствие приема высокой разовой или суточной дозы прекурсоров.

Таблица 21 — Оценка влияния предшествующих факторов на тяжесть острого отравления прекурсорами ГОМК у пациентов ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи

Результаты воздействия	Факторы, $M_1/M_2$				
	1,4-БД/ГБЛ	Пол: муж./жен.	Полинаркомания/нет	Систематическое употребление прекурсоров ГОМК /нет	Наличие фоновой и сопутствующей патологии/нет
PSS	0,7 (0,3)**	0,7 (0,7)	0,7 (0,3)**	0,7 (0,3)**	0,7 (0,3)**
НС	1,5 (0,9)**	1,5 (1,5)	1,5 (0,7)***	1,5 (0,7)***	1,5 (0,4)***
ДС	1,3 (0,4)***	1,3 (1,3)	1,3 (1,2)	1,3 (0,4)***	1,2 (1,2)
ССС	1,1 (0,8)**	1,1 (1,1)	1,1 (0,3)***	1,1 (0,5)***	1,1 (0,9)
Печень	0,8 (0,2)**	0,8 (0,2)**	0,8 (0,1)**	0,8 (0,2)**	0,8 (0,2)**
Метаболизм	0,7 (0,3)**	0,7 (0,6)	0,7 (0,2)**	0,7 (0,3)**	0,7 (0,2)**
Мышечная система	0,1 (0,05)**	0,1 (0,1)	0,1 (0,9)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)

Примечание:  $M_1/M_2$  — среднее значение; \* — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни  $p \leq 0,05$ ; \*\* — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни  $p \leq 0,001$

Таким образом, при поступлении в ЦОО преобладали пациенты с легкой и средней тяжестью острого отравления прекурсорами ГОМК по шкале PSS. Выраженность острого отравления зависела от типа используемого токсиканта, наличия фоновой и сопутствующей патологии, систематического характера употребления прекурсоров ГОМК, отягощенного наркологического анамнеза. Следует указать, что при острых отравлениях 1,4-БД изменения органов и системы органов по шкале PSS имели более выраженный характер, чем при острых отравлениях ГБЛ.

#### 4.2.1 Особенности токсического поражения ЦНС при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Известно, что прекурсоры ГОМК относятся к соединениям с первично депримирующим влиянием на ЦНС с учетом ведущего токсического механизма действия [13]. В результате исследования было установлено, что у пациентов I группы преваляло депримирующее действие прекурсоров ГОМК. Среднее значение степени повреждения ЦНС составило 1,51 (0,71) баллов (95% ДИ: 0,63–0,83) и статистически значимо отличалось от показателей, отражающих характер патологического воздействия на другие органы и системы органов по шкале PSS (Таблица 19).

Синдром токсической энцефалопатии в токсикогенной фазе острого отравления прекурсорами ГОМК встречался в 100% случаях и характеризовался разной степенью угнетения сознания, оцениваемой по шкале комы Глазго. Согласно данным сопроводительного листа скорой помощи, на догоспитальном этапе в результате первичного врачебного осмотра у большей части пациентов I группы диагностировали угнетение сознания до уровня оглушения — в 339 (78,4%) случаях. Пациенты с угнетением сознания до уровня комы встречались на данном этапе реже — в 30 (6,9%) случаях. Следует указать, что кома у пациентов достигала I степени в 100% случаев (Таблица 22).

Таблица 22 — Тяжесть состояния пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи с учетом оценки степени угнетения сознания по шкале комы Глазго

Степень нарушения сознания	Этапы оказания медицинской помощи				p
	Догоспитальный этап, n = 432		Госпитальный этап, n = 432		
	абс.	%	абс.	%	
Оглушение, всего, в том числе:	339	78,4	266	61,6	<b>0,02</b>
умеренное	213	62,8	43	16,2	<b><math>0,3 \times 10^{-4}</math></b>
глубокое	126	37,2	223	83,8	<b><math>0,1 \times 10^{-4}</math></b>
Сопор	63	14,7	108	25,0	<b>0,002</b>
Кома	30	6,9	58	13,4	<b>0,04</b>
Делирий	-	-	12	2,7	-

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

В период поступления пациентов I группы на госпитальный этап, количество пострадавших с острым отравлением и угнетением сознания до уровня оглушения сократилось до 266 (61,6%,  $p = 0,02$ ) человек на -21,5%, а пациентов, находящихся в состоянии комы, стало больше на 93,3% и достигло 58 (13,4%,  $p = 0,04$ ) человек, при сравнении с показателями догоспитального этапа. Полученные результаты можно объяснить тем, что при данном виде отравлений развитие метаболических нарушений, как и снижение интенсивности тканевого дыхания, происходит в более поздний временной период от начала первых симптомов отравления [13].

На госпитальный этап пациенты I-а подгруппы чаще поступали с угнетением сознания до уровня глубокого оглушения в 223 (83,9%,  $\chi^2 = 85,5$ ,  $p = 0,00006$ ) случаях (Таблица 23). Степень угнетения сознания по шкале комы Глазго составила 12 [11; 12] баллов. Общий балл по шкале седации RASS составил -2,1 [-1,8; -2,4] баллов. У пациентов наблюдали спутанную речь, произвольное открывание глаз, реакцию на болевой раздражитель в виде одергивания конечности. Во всех случаях диагностировали мидриаз, бледность кожных покровов, замедление ЧСС до 60 [56; 67] уд./мин, умеренную артериальную гипотензию до значений САД = 69 [67; 71] мм рт. ст.

В состоянии умеренного оглушения пациенты I-а подгруппы поступали реже — в 43 (16,2%) случаях. Клиническая картина проявлялась угнетением сознания по шкале комы Глазго до 13 [13; 14] баллов, гиподинамией по шкале RASS до -0,9 [-0,7; -1,5] баллов, синусовой тахикардией до 115 [100; 121] уд./мин в минуту, артериальной гипертензией до САД = 100 [92; 102] мм рт. ст. Диагностировали мидриаз, замедленность в движениях и речи, шаткость походки, снижение способности к активному вниманию, недоосмысление происходящих событий, повышенную истощаемость психических функций, нарушение координации движений по причине мозжечковой атаксии.

Клиническая картина острых отравлений прекурсорами ГОМК с угнетением сознания до уровня сопора у 108 пациентов характеризовалась: угнетением сознания по шкале комы Глазго до 9 [9, 10] баллов, гиподинамией по шкале RASS до -3,1 [-2,2; -3,9] баллов, миозом в 81 (75%,  $p = 0,002$ ) случае, мидриазом в 27 (25%) случаях, отсутствием речевого контакта, бледностью и сухостью кожных покровов; сохранностью координированных защитных действий только на болевой раздражитель, сохранностью зрачковых, корнеальных, глотательных и глубоких рефлексов.

Таблица 23 — Клиническая характеристика острого отравления прекурсорами ГОМК по шкале APACHE II и шкале RASS у пациентов при поступлении 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; 142,0]	136,0 [132,0; 139,1] <sup>%</sup>	132,0 [130,0; 133,0] <sup>@, ^^</sup>
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>
pH <sub>a</sub>	-	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: внутригрупповые отличия между умеренным оглушением и глубоким оглушением по критерию Уилкоксона <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между умеренным оглушением и сопором <sup>#</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>##</sup> —  $p \leq 0,01$ , между умеренным оглушением и комой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\$\$</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\$\$\$</sup> —  $p \leq 0,001$ , между глубоким оглушением и сопором <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ , между глубоким оглушением и комой <sup>@</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>@@</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>@@@</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между сопором и комой <sup>^</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>^^</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>^^^</sup> —  $p \leq 0,001$

Клиническая картина сопора проявлялась синусовой брадикардией до 54 [52; 56] уд./мин; умеренной артериальной гипотензией до САД = 62 [60; 67] мм рт. ст.; брадипноэ до 12 [11; 16] в мин.; угнетением перистальтики кишечника в 77 (77,3%,  $p = 0,005$ ) случаях.

Клиническая картина острых отравлений прекурсорами ГОМК тяжелой степени у 58 пациентов характеризовалась угнетением сознания по шкале комы Глазго до 7 [7; 8] баллов; уменьшением значения показателя седации по шкале RASS до -4,1 [-3,5; -4,4] баллов; миозом; мышечной гипотонией; снижением болевой чувствительности; угнетением брюшных рефлексов; ослаблением сухожильных рефлексов; сохранением зрачковых и роговичных рефлексов; периодически плавающим движением глаз, нистагмом; бледностью и сухостью кожных покровов; угнетением перистальтики кишечника. В ответ на болевой раздражитель отмечались защитные сгибательные и разгибательные некоординированные, дистонического характера движения. Наблюдали повышение рефлексов орального автоматизма и патологические стопные реакции. Диагностировали синусовую брадикардию до 45 [42; 50] уд./мин, брадикардию до 8 [7; 9] в мин., выраженную артериальную гипотензию до САД = 55 [51; 60] мм рт. ст., гипокалиемию до 2,8 [2,7; 3,1] ммоль/л, гипонатриемию до 132,0 [130,0; 133,0] ммоль/л, снижение рН до 7,21 [7,21; 7,24], ВЕ до -3,7 [-3,2; -7,1],  $SO_2$  до 95 [93; 96]% артериальной крови; повышение общего значения по шкале APACHE II до 11 [8; 12] баллов. Интубацию трахеи проводили в данной группе с целью поддержания проходимости и протекции дыхательных путей. В период проведения интубации трахеи в 9 (15,5%) случаях у пациентов наблюдался кратковременный по времени переход в состоянии психомоторного возбуждения длительностью 10 [8; 15] с.

На госпитальном этапе у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК диагностировали судорожный синдром — в 7 (1,6%) случаях. Следует указать, чаще судорожный синдром встречался у пациентов, находящихся в состоянии комы — в 6 (85,7%,  $p = 0,005$ ) случаях и реже в состоянии сопора — в 1 (14,3%) случае.

На догоспитальном этапе пациенты I-d подгруппы (с острым отравлением 1,4-БД) чаще находились в состоянии угнетения сознания до уровня глубокого оглушения — в 125 (38,9%) случаях, чем пациенты I-f подгруппы с острым отравлением ГБЛ. Только в I-d подгруппе встречались пациенты с угнетением сознания до уровня комы — в 30 (7,4%) случаях (Таблица 24). В свою очередь, на госпитальном этапе только пациенты I-d подгруппы поступали с угнетением сознания до уровня комы — в 58 (14,1%) случаях. В I-f подгруппе не встречались пациенты с интоксикационным делирием и судорожным синдромом. Делирий диагностировали в I-d подгруппе в 12 (2,9%) случаях (Таблица 25). Длительность периода нарушения сознания было более

продолжительным в I-с подгруппе и составило 4,5 [1,4; 6,7] часа, минимальным в I-а подгруппе — 0,3 [0,2; 1,4] часа ( $p = 0,002$ ) (Таблица 26)

Таблица 24 — Сравнительная оценка встречаемости пациентов с разным уровнем нарушения сознания при острых отравлениях 1,4-БД и ГБЛ на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи

Уровень нарушения сознания	Группа пациентов				p
	I-d, n = 410		I-f, n = 22		
	абс.	%	абс.	%	
Оглушение, всего, в том числе:	322	78,5	17	77,2	0,9
умеренное	197	61,1	17	100,0	0,1
глубокое	125	38,9	-	-	-
Сопор	58	14,1	5	22,8	0,3
Кома	30	7,4	-	-	-
Делирий	3	0,7	-	-	-

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Таблица 25 — Сравнительная оценка встречаемости пациентов с разным уровнем нарушения сознания при острых отравлениях 1,4-БД и ГБЛ на госпитальном этапе оказания медицинской помощи

Уровень нарушения сознания	Группа пациентов				p
	I-d, n = 410		I-f, n = 22		
	абс.	%	абс.	%	
Оглушение, всего, в том числе	252	61,4	14	63,6	0,9
умеренное	36	14,3	14	100,0	<b>0,00002</b>
глубокое	216	85,7	-	-	-
Сопор	100	24,3	8	36,3	0,3
Кома	58	14,1	-	-	-
Делирий	12	2,9	-	-	-

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Таблица 26 — Сравнительная оценка времени восстановления сознания у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК на госпитальном этапе Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа пациентов			p
	I-a, n = 266	I-b, n = 108	I-c, n = 58	
Длительность периода нарушения сознания, час	0,3 [0,2; 1,4]	3,3 [0,2; 4,1]	4,5 [1,4; 6,7]	<b>0,002</b>

Примечание: p — межгрупповые отличия по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Беньямини-Гохберга

Следует указать, что вслед за периодом нарушения сознания у пациентов I группы диагностировали «синдром раннего пробуждения» — в 48 (11,1%) случаях. Клинически данный синдром проявлялся внезапным, интенсивным двигательным беспокойством, дискоординированными и неосознаваемыми разрушительными действиями, с общей продолжительностью до 30 [28; 40] секунд. Следует указать, что чаще данный синдром встречался у пациентов I-с подгруппы после выхода из состояния комы – в 25 (43,1%,  $\chi^2 = 8,04$ ,  $p = 0,005$ ) случаях.

#### 4.2.1.1 Изменение плотности вещества головного мозга у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК (по данным КТ головного мозга)

Сравнительный анализ показал, что из 70 пациентов I группы по данным КТ головного мозга снижение медианных показателей относительной плотности белого вещества головного мозга было установлено только при острых тяжелых отравлениях прекурсорами ГОМК — в 25 (35,7%) случаях (Таблица 27).

Таблица 27 — Плотность белого и серого вещества головного мозга при остром отравлении прекурсорами ГОМК при поступлении в ЦОО (по данным КТ головного мозга) Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Область головного мозга	Плотность	Группа пациентов, n = 70			p
		I-a, n = 15	I-b, n = 30	I-c, n = 25	
Лобные доли	Белое вещество, HU	38,1 [36,1; 39,7]	38,3 [35,1; 38,7]	37,1 [34; 38,1]	0,73
	Серое вещество, HU	32,1 [30,1;33,7]	32,7 [30,7; 33,4]	32,9 [30,1; 35,4]	0,52
Височные доли	Белое вещество, HU	38,5 [36,1;39,2]	38,4 [34,9; 39,1]	38,2 [34,9; 39,2]	0,23
	Серое вещество, HU	33,1 [30,3;34,7]	34,1 [31,3; 35,1]	32,1 [31,7; 33,4]	0,55
Теменно-затылочные области	Белое вещество, HU	37,3 [37,2;38,7]	38,5 [36,2; 39,1]	<b>26,4 [24,1; 28,7]</b>	<b>0,003</b>
	Серое вещество, HU	32,6 [30,5;34,2]	32,4 [31,1; 34,7]	31,6 [30,1; 32,2]	0,43

Примечание: HU — единиц Хаунсфильда; p — межгрупповые отличия по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Беньямини-Гохберга

У пациентов I-с подгруппы в теменно-затылочных областях головного мозга плотность белого вещества имела наиболее низкое значение — 26,4 [24,1; 28,7] НУ, чем в I-a и I-b подгруппах ( $p = 0,003$ )

В ходе корреляционного анализа была установлена прямая связь между значением медианного показателя величины плотности белого вещества головного мозга в теменно-затылочных областях и уровнем сознания по шкале комы Глазго при поступлении в ЦОО ( $R_{x,y} = 0,69$ ,  $p = 0,001$ ).

#### 4.2.1.2 Изменение церебральной перфузии у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК

В ходе оценки церебральной перфузии с помощью КТ головного мозга 10 пациентам с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК не было диагностировано грубых изменений мозгового кровотока (Таблица 28).

Таблица 28 — Изменение перфузионных параметров вещества головного мозга у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК (по данным КТ головного мозга), Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ], ( $n = 10$ )

Показатели	Временной период	
	Период поступления	Период восстановления сознания
СВФ, мл/100 г × мин	38,7 [35,6; 42,2]	45,0 [40,6; 48,9] <sup>&amp;</sup>
СВУ, мл/100 г	3,0 [2,7; 3,5]	3,5 [3,1; 3,7] <sup>&amp;</sup>
МТТ, сек	4,9 [4,0; 5,0]	4,2[4,0; 4,7] <sup>&amp;</sup>

Примечание: <sup>&</sup> — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между периодом поступления и периодом восстановления сознания  $p \leq 0,05$

В I-с подгруппе в период госпитализации среднее время прохождения крови по сосудистому руслу мозговой ткани, было повышено до 4,9 [4,0; 5,0] сек, по-видимому, за счет компенсаторной вазодилатации. По всей видимости, снижение церебрального кровотока СВФ до 38,7 [35,6; 42,2] мл/100 г × мин предшествовало развитию вазогенного отека, переходящего в цитотоксический отек в теменно-затылочных областях.

В период восстановления сознания, через 6,5 [6,2; 10,9] часа, у пациентов наблюдали статистически значимое повышение СВФ до 45,0 [40,6; 48,9] мл/100 г × мин

( $p = 0,04$ ) на 16,3%, СВV до 3,5 [3,1; 3,7] мл/100 г ( $p = 0,03$ ) на 16,6%, снижение МТТ на 14,3% в сравнении со значениями при поступлении.

Таким образом, в токсикогенной стадии острого отравления депримирующее действие интермедиатов прекурсоров ГОМК, проявляющееся угнетением сознания до уровня комы, сопровождалось снижением церебрального кровотока и развитием цитотоксического отека белого вещества головного мозга в теменно-затылочных областях. Восстановление церебральной перфузии в период восстановления сознания свидетельствовало об обратимости экзотоксического действия интермедиатов прекурсоров ГОМК.

#### 4.2.1.3 Нейрофизиологическая характеристика пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК

При оценке изменений БЭА головного мозга по данным ЭЭГ исследования 17 пациентам с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК, через 6,5 [6,2; 10,9] часа с момента их госпитализации, анализ амплитудно-частотных параметров спонтанной активности показал симметричную БЭА среднего уровня с медианными значениями амплитуды в пределах 50–60 мкВ. В спектральном составе доминировала активность альфа-диапазона — 67,5 [50,0; 70,0]% в лобных, затылочных и теменных отведениях обеих гемисфер. Субдоминировала активность бета-диапазона — 30,0 [20,0; 35,0]%. Медленноволновая активность регистрировалась с индексом не более 30% в виде одиночных и групповых дельта- и тета-волн (Таблица 29).

Таблица 29 — Параметры БЭА головного мозга у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК в период восстановления сознания, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Параметры ЭЭГ		I-с подгруппа, n = 17
Амплитуда, мкВ		50,0 [50,0; 60,0]
Доля диапазона в общей мощности, %	альфа-ритм	67,5 [50,0; 70,0]
	тета, дельта-ритм	10,0 [0; 25,0] <sup>@</sup>
	бета-ритм	30,0 [20,0; 35,0] <sup>†</sup>
Частота ЭЭГ, Гц		4 [4; 5]

Примечание: <sup>†</sup> — внутригрупповые отличия с использованием критерия Уилкоксона между индексом альфа-ритма и бета-ритма  $p \leq 0,01$ ; <sup>@</sup> — внутригрупповые отличия между индексом альфа-ритма и тета, дельта-ритма с использованием критерия Уилкоксона  $p \leq 0,001$

У пациентов I-с подгруппы в 100% случаях диагностировали выраженные диффузные изменения БЭА головного мозга с преобладанием процессов возбуждения, быстрая истощаемость и неустойчивость функционального тонуса корковых нейронов (Таблица 30).

Таблица 30 — Патологические изменения БЭА головного мозга у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК в период восстановления сознания

ЭЭГ признаки	I-с, n = 17
Очаговая и эпилептиформная активность, абс. (%)	5 (29,4)
Выраженные диффузные изменения с преобладание процессов возбуждения, абс. (%)	17 (100,0)
Быстрая истощаемость и неустойчивость тонуса коры, абс. (%)	17 (100,0)
Снижение активности ретикулярной формации, абс. (%)	7 (41,1)
Ирритация диэнцефальных структур, абс. (%)	6 (35,2)

Снижение восходящего активирующего влияния ретикулярной формации диагностировали в 7 (41,1%) случаях, ирритацию диэнцефальных структур — в 6 (35,2%) случаях. Патологическая активность регистрировалась в 5 (29,4%) случаях: в правой височной области в виде замедления БЭА, в височно-затылочной и височно-теменных областях, как в виде очага патологической активности с элементами эпилептиформной, так и в виде медленных спайков, усиливающихся при гипервентиляции и фотостимуляции. Эпилептиформные изменения регистрировались в передне-центральных отведениях в виде редуцированных «комплексов острая-медленная волна» и острых трехфазных волн амплитудой до 65 мкВ.

Таким образом, изменения БЭА головного мозга при острых отравлениях прекурсорами ГОМК тяжелой степени в периоде восстановления сознания свидетельствовали о нарушениях функциональной активности корковых нейронов вследствие действия токсикантов на структуры ЦНС. Быстрая истощаемость и неустойчивость функционального тонуса корковых нейронов, снижение активности ретикулярной формации и ирритация диэнцефальных структур по данным ЭЭГ свидетельствовали о формировании церебральной недостаточности как следствие депримирующего действия интермедиатов прекурсоров ГОМК с активизацией ГАМК-ергической системы.

#### 4.2.1.4 Изменение соотношения концентрации нейрометаболитов головного мозга у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК по данным мультिवоксельной 1H-MP-спектроскопии

В период восстановления сознания, через 6,5 [6,2; 10,9] часа с момента поступления в стационар, в I-с подгруппе по данным МРТ головного мозга признаков поражения паренхимы головного мозга диагностировано не было. Было получено статистически значимое повышение соотношения концентрации Cho/Cr у пациентов I-с подгруппы до 0,9 (0,2),  $p = 0,002$  (Таблица 31).

Таблица 31 — Соотношения концентрации Cho/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr в группе контроля и у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК в период восстановления сознания, M (SD) (по данным мультिवоксельной 1H-MP-спектроскопии)

Группа пациентов	Соотношения концентрации нейрометаболитов		
	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/NAA
Группа контроля, n = 10, M (SD)	0,7 (0,2)	1,8 (0,9)	0,5 (0,2)
I-с, n = 15, M (SD)	0,9 (0,2) <sup>^^</sup>	1,8 (0,1)	0,5 (0,2)

Примечание: <sup>^^</sup> — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и I-с подгруппой  $p \leq 0,01$

Следует указать, что достоверное отличие при сравнении с контрольной группой было отмечено для соотношения концентрации Cho/Cr в белом веществе средних отделов лобных долей — 0,99 (0,1) ( $p = 0,02$ ), в задних отделах лобных долей — 0,83 (0,09) ( $p = 0,03$ ), в средних отделах поясной коры — 1,03 (0,09) ( $p = 0,001$ ), в задних отделах поясной коры — 0,78 (0,07) ( $p = 0,02$ ) за счет повышения холина (Таблица 32).

Таблица 32 — Соотношения концентрации нейрометаболитов Cho/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr в белом веществе головного мозга в группе контроля и у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК, M(SD) (по данным мультिवоксельной 1H-MP-спектроскопии)

Соотношение нейрометаболитов	Области исследования	Группа	M (SD)	p	min	max
Cho/Cr	Средние отделы лобных долей	ГК, n = 10	0,88 (0,08)	<b>0,02</b>	0,74	1,04
		I-с, n = 15	0,99 (0,1)		0,85	1,20

## Продолжение таблицы 32

Соотношение нейрометаболитов	Области исследования	Группа	M (SD)	p	min	max
Cho/Cr	Задние отделы лобных долей	ГК, n = 10	0,73 (0,08)	<b>0,03</b>	0,69	0,87
		I-с, n = 15	0,83 (0,09)		0,67	1,00
	Средние отделы поясной коры	ГК, n = 10	0,85 (0,10)	<b>0,001</b>	0,87	1,05
		I-с, n = 15	1,03 (0,09)		0,90	1,19
	Задние отделы поясной коры	ГК, n = 10	0,68 (0,15)	<b>0,02</b>	0,56	0,82
		I-с, n = 15	0,78 (0,07)		0,69	0,90
Cho/NAA	Средние отделы лобных долей	ГК, n = 10	0,47 (0,05)	0,23	0,34	0,52
		I-с, n = 15	0,52 (0,09)		0,40	0,74
	Задние отделы лобных долей	ГК, n = 10	0,73 (0,08)	<b>0,02</b>	0,69	0,87
		I-с, n = 15	0,83 (0,09)		0,67	1,00
	Средние отделы поясной коры	ГК, n = 10	0,68 (0,06)	0,41	0,49	0,75
		I-с, n = 15	0,75 (0,13)		0,62	0,93
	Задние отделы поясной коры	ГК, n = 10	0,47 (0,04)	0,33	0,38	0,53
		I-с, n = 15	0,51 (0,08)		0,62	0,93
NAA/Cr	Средние отделы лобных долей	ГК, n = 10	1,95 (0,21)	0,93	1,64	2,50
		I-с, n = 15	1,95 (0,24)		1,67	2,34
	Задние отделы лобных долей	ГК, n = 10	2,05 (0,20)	0,81	1,40	2,60
		I-с, n = 15	2,16 (0,29)		1,78	2,79
	Средние отделы поясной коры	ГК, n = 10	1,37 (0,17)	0,91	1,20	1,80
		I-с, n = 15	1,40 (0,25)		1,10	1,77
	Задние отделы поясной коры	ГК, n = 10	1,51 (0,14)	0,91	1,20	1,60
		I-с, n = 15	1,59 (0,22)		1,32	1,93

Примечание: ГК — группа контроля; p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между ГК и I-с подгруппой

Установленные соотношения концентрации нейрометаболитов свидетельствовали о нейрокогнитивных нарушениях, сформированных в результате как длительной наркотизации, так и в результате токсического поражения ЦНС прекурсорами ГОМК.

#### 4.2.1.5 Нейрокогнитивные нарушения у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК

Нейропсихологическое исследование было выполнено 60 пациентам I группы через 6,5 [6,2; 10,9] часа после госпитализации, в период восстановления сознания.

При рассмотрении изменений высших корковых функций у пациентов I группы было установлено, что кинетический праксис был нарушен в 57 (95,0%) случаях и клинически проявлялся в виде персевераций мышления и моторных персевераций, трудностей усвоения сукцессивно организованных действий, изменения последовательности элементов программы (Таблица 33, Таблица 34).

Таблица 33 — Оценка выраженности нейрокогнитивных нарушений у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК разной степени тяжести в период восстановления сознания по шкале MoCA, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Группа пациентов, n=60	Когнитивные функции						
	Зрительно-конструктивные навыки	Названия	Внимание	Речь	Абстракция	Ориентация	Отсроченное воспроизведение
I-a (n = 20), балл	3 [2; 4]	3 [3; 3]	3 [3; 6]	3 [3; 3]	2 [1; 2]	6 [6; 6]	4 [4; 4]
I-b (n = 20), балл	2 [2; 3] <sup>&amp;</sup>	3 [3; 3]	2 [2; 3] <sup>&amp;&amp;</sup>	2 [2; 3] <sup>&amp;</sup>	1 [1; 1] <sup>&amp;</sup>	4 [2; 5] <sup>&amp;&amp;</sup>	2 [1; 4] <sup>&amp;&amp;</sup>
I-c (n = 20), балл	1 [1; 3] <sup>%, \$\$</sup>	3 [3; 3]	2 [1; 2] <sup>%</sup>	1 [1; 2] <sup>%, \$\$</sup>	0 [0; 1] <sup>%, \$</sup>	2 [1; 2] <sup>%, \$\$</sup>	0 [0; 2] <sup>%, \$\$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-b подгруппой & —  $p \leq 0,05$ , && —  $p \leq 0,01$ ; между I-a и I-c подгруппой % —  $p \leq 0,01$ ; между I-b и I-c подгруппой \$ —  $p \leq 0,05$ , \$\$ —  $p \leq 0,01$

Таблица 34 — Оценка выраженности нейрокогнитивных нарушений у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК разной степени тяжести в период восстановления сознания по шкале FAB, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Группа пациентов, n=60	Когнитивные сферы					
	Концептуализация	Беглость речи	Исследование хватательного рефлекса	Кинестетический (динамический) праксис	Реакция выбора	Усложненная реакция выбора
I-a (n = 20), балл	2 [2; 2]	2 [2; 2]	4 [4; 4]	5 [4; 5]	2 [2; 4]	1 [1; 1]
I-b (n = 20), балл	1 [1; 1] <sup>&amp;&amp;</sup>	1,5 [1; 2] <sup>&amp;</sup>	4 [4; 4]	4 [3; 4] <sup>&amp;&amp;</sup>	2 [2; 3]	0 [0; 1] <sup>&amp;</sup>
I-c (n = 20), балл	0 [0; 1] <sup>%, \$</sup>	1 [1; 1] <sup>%, \$</sup>	2 [2; 4] <sup>%, \$\$</sup>	3 [2; 3] <sup>%, \$\$</sup>	1 [1; 2] <sup>%, \$\$</sup>	0

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-b подгруппой & —  $p \leq 0,05$ , && —  $p \leq 0,01$ ; между I-a и I-c подгруппой % —  $p \leq 0,01$ ; между I-b и I-c подгруппой \$ —  $p \leq 0,05$ , \$\$ —  $p \leq 0,01$

Данные нарушения были ассоциированы с дисфункцией задних лобных отделов головного мозга (области прецентральной извилины). Пространственные представления были нарушены у 40 (66,7%) обследованных и проявлялись в виде пространственной апрактоагнозии, нарушении квазипространственных представлений и нарушениях счёта. Данные нарушения ассоциированы с дисфункцией теменно-затылочных отделов головного мозга. Нарушения долговременной памяти по корковому типу были выявлены у 40 (66,7%) пациентов, по подкорковому типу — только у 12 (20,0%) человек. Нарушения по корковому/подкорковому типу с конфабуляторными включениями диагностированы в 8 (13,3%) случаях.

Регуляторный праксис был нарушен в 23 (38,3%) случаях и проявлялся в трудностях выполнения конфликтных проб, склонности к стереотипиям, сложностях смены и удержания программ действий. Выявленные нарушения были ассоциированы с дисфункцией префронтальных отделов головного мозга. Стоит отметить, что у пациентов I-с подгруппы регуляторный праксис был изменен наиболее выражено.

Нарушение беглости речи наблюдали у 23 (38,3%) пациентов. Средний показатель беглости речи составил 9,9 (1,1) слова/в минуту, что ниже установленной нормы (11 слов) на 11,1%. Снижение беглости речи указывало на изменение регуляторной функции, что было ассоциировано с префронтальными отделами головного мозга.

Нарушения оперативной и кратковременной памяти выявлялись единично. Нарушения кинестетического праксиса и реципрокной координации встречались редко: 6 (10,0%) и 11 (18,3%) случаях соответственно, и проявлялись незначительно.

Наиболее выраженные нарушения кинетического праксиса, регуляторного праксиса, беглости речи, оперативной, кратковременной и долговременной памяти, пространственных представлений диагностировали в I-с подгруппе.

В ходе тестирования и беседы было установлено преобладание в эмоциональном состоянии тревоги и психомоторного возбуждения — в 41 (68,3%) случаях, в 12 (20%) случаях — негативизма и состояния дисфории, в 7 (11,7%) случаях — признаков аллопсихической дезориентировки, растерянности и выраженной астенической симптоматики.

Во всех подгруппах I группы медианное значение по шкале MoCA составило 22,1 [11,0; 27,0] балла, что соответствует лёгкой степени когнитивного снижения, а по

шкале FAB — 14,8 [7,0; 16,0] баллов, что соответствует умеренной лобной дисфункции (Таблица 35).

Таблица 35 — Когнитивные нарушения у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] в период восстановления сознания

Шкала оценки	Группа пациентов, n=60			
	I-a, n = 20	I-b, n = 20	I-c, n = 20	I группа
MoCA, балл	24,0 [22,0; 26,0]	16,5 [15,0; 21,0] <sup>&amp;</sup>	9,5 [8,5; 13,0] <sup>%, \$</sup>	22,1 [11,0; 27,0]
Fab, балл	16,0 [15,0; 17,0]	14,0 [11,0; 15,0] <sup>&amp;</sup>	9,0 [7,0; 11,0] <sup>%, \$</sup>	14,8 [7,0; 16,0]

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-b подгруппой <sup>&</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между I-a и I-c подгруппой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между I-b и I-c подгруппой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,01$

При детальном рассмотрении выраженности нейрокогнитивных нарушений при использовании шкалы MoCA было установлено, что в I-c подгруппе общий балл по шкале имел самое низкое значение, равное 9,5 [8,5; 13,0] баллам, а наиболее высокое — в I-a подгруппе — 24,0 [22,0; 26,0] баллам.

При оценке выраженности нейрокогнитивных нарушений при использовании шкалы FAB в I группе нормальную лобную функцию имели 37 (62,0%) пациентов, умеренную — 14 (23,0%) и грубую — 9 (15,0%) обследованных. Наиболее низкие значения общего балла по шкале FAB наблюдали у пациентов I-c подгруппы, равные — 9,0 [7,0; 11,0] баллам, в сравнении с его значениями в I-a и I-b подгруппах (Таблица 35).

В ходе статистического анализа была установлена прямая связь между медианным значением общего балла по шкале MoCA, шкале Fab и нарушением сознания по шкале комы Глазго в период поступления в стационар ( $R_{\text{MoCA/Глазго}} = 0,43$ ,  $p = 0,005$ ;  $R_{\text{Fab/Глазго}} = 0,56$ ,  $p = 0,003$ ).

При обобщении данных нейропсихологического исследования было установлено, что в I-a подгруппе в 15 (75,0%,  $\chi^2 = 10,2$ ,  $p = 0,002$ ) случаях показатели не отличались от нормальных значений, в 5 (25,0%) диагностировали легкий когнитивный дефицит. В I-b подгруппе преобладали лица с легким и умеренным когнитивным дефицитом — 9 (45%) и 4 (20,0%,  $\chi^2 = 5,82$ ,  $p = 0,02$ ) соответственно, без когнитивного дефицита встречались 7 (35,0%) человек. В I-c подгруппе преобладали лица с умерен-

ным когнитивным дефицитом — 17 (85,0%,  $\chi^2 = 19,6$ ,  $p = 0,00007$ ), лица с легким дефицитом составили 3 (15,0%), без когнитивного дефицита пациентов не наблюдалось.

При сравнительной оценке встречаемости пациентов с когнитивным дефицитом при острых отравлениях 1,4-БД и ГБЛ было установлено преобладание в I-d подгруппе пациентов с умеренным когнитивным дефицитом в 11 (61,1%) случаях, напротив, в I-f подгруппе у пациентов чаще в 15 (83,3%,  $\chi^2 = 5,61$ ,  $p = 0,02$ ) случаях когнитивный дефицит диагностирован не был.

В ходе корреляционного анализа была установлена прямая связь между медианным показателем общего балла по шкале MoCA и значением плотности белого вещества головного мозга по данным КТ головного мозга у пациентов I группы в период поступления в стационар ( $R_{\text{НУбелого в-ва/MoCA}} = 0,61$ ,  $p = 0,002$ ).

Наглядно нейрокогнитивные нарушения у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК представлены в клиническом примере.

#### ***Клинический пример № 1.***

Пациент 33 лет, поступил в 2024 г. в ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи с диагнозом: Острое отравление 1,4-БД тяжелой степени с острой дыхательной недостаточностью. При поступлении наблюдали угнетение сознания до уровня комы I (по шкале комы Глазго до 8 баллов). По APACHE II общий балл составил 11. Нуждался в проведении ИВЛ аппаратом Hamilton C2 в режиме CMV с параметрами ДО 500 мл, ЧД 16/мин, РЕЕР 5 см вод. ст., FiO<sub>2</sub> 35%, I:E = 1:2. Длительность употребления «1,4-БД» 10 месяцев, толерантность составляла 100 мл в сутки, частота приема — «до 7 раз в день». Время восстановления ясности сознания — через 5 часов после поступления. Нейропсихологическое исследование проведено в период редукции токсикогенной стадии острого отравления. По данным шкалы MoCA диагностированы: пространственная апрактоагнозия, снижение кратковременной памяти, склонность к персеверациям, трудности переключения между программами действий в конфликтной пробе; снижение уровня обобщения, беглости речи, нарушение счетных операций по регуляторному типу; нарушение памяти по корковому типу с конфабуляторными включениями; снижение кинестетического праксиса в левой руке; дезориентировка во времени. Общий балл по шкале MoCA составил 9 баллов.

#### 4.2.1.6 Изменения показателей вегетативной нервной системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Пупиллометрическим комплексом проведено обследование 30 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК разной степени тяжести, через 7,5 [6,4; 11,2] часа после госпитализации в период восстановления сознания. В ходе исследования было установлено, что наиболее информативными и характерно изменяющимися параметрами пупиллометрии для острых отравлений прекурсорами ГОМК стали — начальный диаметр зрачка, амплитуда сужения зрачка и латентное время зрачковой реакции. Следует указать, что у пациентов I-с подгруппы наблюдали уменьшение Дн — до 3,9 [3,5; 4,4] мм и Ас — до 0,9 [0,8; 1,1] мм, увеличение времени начала зрачковой реакции Тл — до 0,4 [0,2; 0,4] с в сравнении с I-а подгруппой (Таблица 36).

Таблица 36 — Параметры пупиллометрии у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК в период восстановления ясности сознания Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Параметры пупиллометрии	Группа пациентов		
	I-а, n = 10	I-б, n = 10	I-с, n = 10
Дн, мм	6,5 [6,2; 6,9]	5,6 [5,1; 6,1] <sup>&amp;</sup>	3,9 [3,5; 4,4] <sup>%, \$</sup>
Тл, с	0,2 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,3] <sup>&amp;</sup>	0,4 [0,3; 0,4] <sup>%, \$</sup>
Ас, мм	1,7 [1,1; 1,9]	1,4 [1,0; 1,7] <sup>&amp;</sup>	0,9 [0,8; 1,1] <sup>%, \$</sup>

Примечание: <sup>&</sup> — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-а и I-б подгруппой <sup>&</sup> —  $p \leq 0,05$ ; <sup>%</sup> — между I-а и I-с подгруппой  $p \leq 0,01$ ; <sup>\$</sup> — между I-б и I-с подгруппой  $p \leq 0,05$

Таким образом, выявленные отклонения параметров пупиллометрии (уменьшение начального диаметра зрачка и амплитуды сужения зрачка, увеличение времени начала зрачковой реакции) спустя 7,5 [6,4; 11,2] часа с момента поступления пациентов в стационар, свидетельствовали о преобладании парасимпатикотонии, связанной с последствиями выраженного депримирующего влияния интермедиатов прекурсоров ГОМК.

#### 4.2.2 Особенности токсического поражения системы органов дыхания при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Поражение системы органов дыхания при острых отравлениях прекурсорами ГОМК отличалось рейтинговым средним показателем по шкале PSS составляющим 1,29 (0,49) балла (95% ДИ: 0,43–0,57) (Таблица 19). У пациентов в I-a и I-b подгруппы не диагностировали поражений системы органов дыхания (Таблица 37, Таблица 38). В свою очередь, I-c подгруппе токсическое поражение системы органов дыхания проявлялось в виде ОДН в 19 (32,7%) случаях. Данные нарушения возникали по центральному механизму в результате депримирующего действия интермедиатов прекурсоров ГОМК. Острая дыхательная недостаточность по аспирационно-обтурационному механизму (вследствие обструкции дыхательных путей рвотными массами) развивалась только в I-c подгруппе — в 6 (10,4%). Аспирационный синдром характеризовался развитием ОДН по смешанному типу.

Таблица 37 — Особенности токсического поражения системы органов дыхания при острых отравлениях прекурсорами ГОМК в период токсикогенной стадии острого отравления

Нозологическая группа	Всего в I группе, n = 432		Группа пациентов					
			I-a, n = 266		I-b, n = 108		I-c, n = 58	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОДН	19	4,3	-	-	-	-	19	32,7
Аспирационный с-м	6	1,4	-	-	-	-	6	10,4

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Таблица 38 — Показатели КОС артериальной крови у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК при поступлении в ЦОО, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Контрольная группа (n=10)	Группа пациентов		
		I-a (n = 10)	I-b (n = 30)	I-c (n = 58)
pH	7,41 [7,36; 7,42]	7,41 [7,36; 7,42]	7,41 [7,36; 7,42]	7,21 [7,21; 7,24] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	94,5 [91,2; 97,8]	93,7 [91,4; 95,2]	92,2 [91,4; 94,2]	84,7 [70,4; 87,6] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	35,6 [32,2; 37,8]	35,7 [34,0; 36,9]	35,2 [34,0; 36,2]	48,1 [43,4; 49,8] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
SO <sub>2</sub> , %	97,0 [97,0; 98,0]	98,0 [97,0; 98,0]	97,0 [95,0; 98,0]	95,0 [93,0; 96,0] <sup>^, %, \$</sup>

Продолжение таблицы 38

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Группа пациентов		
		I-a (n = 10)	I-b (n = 30)	I-c (n = 58)
НСО <sub>3</sub> , ммоль/л	23,3 [22,9; 24,0]	23,1 [21,9; 24,1]	22,6 [22,0; 23,7]	16,7 [15,6; 22,9] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
BE-B, ммоль/л	-1,1 [-1,1; 1,5]	-1,5 [-1,1; -1,7]	-1,4 [-1,1; -1,9]	-3,7 [-3,2; -7,1] <sup>^^^, %%%, \$\$\$</sup>
раО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	100,5 [98,3; 102,7]	101,2 [97,1; 103,4]	100,2 [96,1; 101,4]	104,9 [100,1; 112,4]
AaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	8,2 [7,2; 9,3]	7,5 [5,7; 8,2]	7,7 [6,0; 9,7]	20,8 [15,0; 25,4] <sup>^^^, %%%, \$\$\$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и I-c подгруппой <sup>^</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>^^</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>^^^</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между I-a и I-c подгруппой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>%%%</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между I-b и I-c подгруппой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\$\$</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\$\$\$</sup> —  $p \leq 0,001$

В I-c подгруппе дыхательные нарушения проявлялись в виде снижения раО<sub>2</sub> до 84,7 [70,4; 87,6] мм рт. ст., НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> до 16,7 [15,6; 22,9] ммоль/л и рНа до 7,21 [7,21; 7,24], повышения раСО<sub>2</sub> до 48,1 [43,4; 49,8] мм рт. ст. По-видимому, дыхательные нарушения возникали вследствие недостаточности альвеолярной вентиляции, а также нарушения диффузионной способности легких, о чем свидетельствовало повышение альвеолярно-артериальной разницы по кислороду до 20,8 [15,0; 25,4] мм рт. ст.

Таким образом, поражение системы органов дыхания в виде ОДН диагностировали у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени. Острая дыхательная недостаточность развивалась в основном по центральному механизму в результате депримирующего действия интермедиатов прекурсоров ГОМК, а также по аспирационно-обтурационному типу и имела смешанный характер. При тяжелой степени острого отравления дыхательные нарушения сопровождались гипоксемией, гиперкапнией и высокой альвеолярно-артериальной разницей по кислороду.

#### 4.2.3 Особенности токсического поражения сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Токсическое поражение ССС при острых отравлениях прекурсорами ГОМК отличалось рейтинговым средним показателем по шкале PSS равным 1,14 (0,34) баллов (95% ДИ: 0,3–0,4) (Таблица 19).

У пациентов I группы преобладали при поступлении синусовая брадикардия — в 90,0% случаев, легкая артериальная гипо/гипертензия — в 96,5% случаев. В 3,5% случаев диагностировали ОССН и выраженную артериальную гипотензию. У пациентов I-с подгруппы отмечали наличие синусовой брадикардии в 58 (100,0%) случаях, выраженную артериальную гипотензию в 15 (25,8%), ОССН в 15 (25,8%) случаях (Таблица 39).

Таблица 39 — Особенности токсического поражения сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Нозологическая группа	Всего в I группе, n = 432		Группа пациентов					
			I-a, n = 266		I-b, n = 108		I-c, n = 58	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синусовая брадикардия	389	90,0	223	83,8	108	100,0	58	100,0
Синусовая тахикардия	43	9,9	43	16,2	-	-	-	-
Легкая артериальная гипо/гипертензия	417	96,5	266	100,0	108	100,0	43	74,1
Выраженная артериальная гипотензии	15	3,5	-	-	-	-	15	25,8
ОССН	15	3,5	-	-	-	-	15	25,8

По данным биоимпедансометрии наиболее статистически значимые отличия в значениях показателей центральной гемодинамики от группы контроля диагностировали у пациентов I-с подгруппы, находящихся в состоянии комы (Таблица 40). В данной подгруппе при поступлении в стационар, на фоне угнетения сознания установили выраженное снижение СИ до 2,3 [2,1; 2,4] л/мин × м<sup>2</sup>, УИ до 34,7 [33,2; 35,4] мл/м<sup>2</sup>, гиподинамический тип кровообращения со снижением значения КР до 65,8 [63,3; 66,7]% и КИТ до 70,5 [68,7; 71,8] у.е. (Таблица 40).

В I-a подгруппе изменений показателей центральной гемодинамики в сравнении с группой контроля отмечено не было.

Таблица 40 — Показатели центральной гемодинамики у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК (по данным биоимпедансометрии) при поступлении в ЦОО, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа контроля (n = 10)	Группа пациентов, n = 60		
		I-a, n = 20	I-b, n = 20	I-c, n = 20
СИ, л/(мии × м <sup>2</sup> )	2,9 [2,4; 3,1]	3,2 [2,8; 3,9]	2,6 [2,2; 2,8] <sup>#, &amp;</sup>	2,3 [2,1; 2,4] <sup>^^, %%, \$</sup>
УИ, мл/м <sup>2</sup>	39,7 [37,6; 42,8]	44,5 [43,2; 45,9]	42,2 [41,1; 43,6] <sup>#, &amp;</sup>	34,7 [33,2; 35,4] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
КР, %	100 [90; 110]	105,0 [95,0; 106,2]	88,2 [81,3; 97,9] <sup>#, &amp;</sup>	65,8 [63,3; 66,7] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
КИТ, у. е.	75,0 [74,0; 77,2]	75,2 [74,9; 76,9]	74,1 [72,8; 75,2] <sup>#, &amp;</sup>	70,5 [68,7; 71,8] <sup>^^, %%, \$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и I-b подгруппой <sup>#</sup> —  $p \leq 0,05$ ; между группой контроля и I-c подгруппой <sup>^^</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между I-a и I-b подгруппой <sup>&</sup> —  $p \leq 0,05$ ; между I-a и I-c подгруппой <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между I-b и I-c подгруппой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\$\$</sup> —  $p \leq 0,01$

В I-b подгруппе показатели СИ, УИ, КР и КИТ статистически значимо были ниже, чем в I-a подгруппе и группе контроля.

Изменения КР, свидетельствовали о преобладании гиподинамического типа кровообращения в I-b и I-c подгруппах, в I-a подгруппе, как и в группе контроля, преобладал нормодинамический тип кровообращения.

Упругое сопротивление сосудистой системы изгоняющему объему крови было сниженным у пациентов I-c подгруппы. В I-a и I-b подгруппах состояние системного артериального тонуса не отличалось от группы контроля, о чем свидетельствовало значение показателя КИТ по данным биоимпедансометрии.

Таким образом, в результате депримирующего действия интермедиатов прекурсоров ГОМК значимые нарушения сердечного ритма, центральной гемодинамики диагностировали у пациентов, находящихся в состоянии комы. Минимальный кардиотоксический эффект интермедиатов был установлен при средней степени острого отравления у пациентов, находящихся в состоянии сопора.

#### 4.2.4 Особенности токсического поражения печени при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Поражение печени при острых отравлениях прекурсорами ГОМК отличалось низким рейтинговым средним показателем по шкале PSS составляющим 0,83 (0,65) балла (95% ДИ: 0,57–0,75) (Таблица 19). У пациентов I-a и I-b подгруппы признаков токсического поражения печени не диагностировали (Таблица 41).

Таблица 41 — Клинико-лабораторные показатели у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК при поступлении, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа пациентов, n = 114		
	I-a, n = 20	I-b, n = 36	I-c, n = 58
Анализ крови биохимический общетерапевтический			
Билирубин общий, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,3]	5,7 [4,4; 8,2]	10,1 [6,6; 14,8] <sup>%%, \$\$</sup>
Глюкоза крови, ммоль/л	5,0 [4,1; 5,3]	5,1 [4,2; 5,3]	9,7 [7,5; 13,4] <sup>%, \$</sup>
Белок крови, г/л	70,6 [67,3; 73,6]	67,3 [65,0; 76,1]	69,4 [65,0; 75,2]
АЛТ, Ед/л	21,4 [14,9; 35,7]	22,6 [20,6; 46,8]	70,2 [25,6; 191,3] <sup>%%, \$\$</sup>
АСТ, Ед/л	20,2 [14,5; 24,7]	24,7 [20,3; 37,9]	32,9 [27,3; 85,4] <sup>%, \$</sup>
Коэффициент Ритиса АСТ/АЛТ	0,9 [0,9; 0,7]	1,1 [0,9; 0,6]	0,5 [0,4; 1,0] <sup>%%, \$\$</sup>
Аммиак, мкмоль/л	65 [63; 72]	70 [64; 73]	115 [99; 138] <sup>%%, \$\$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-c подгруппой % —  $p \leq 0,05$ , %% —  $p \leq 0,01$ ; между I-b и I-c подгруппой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\$\$</sup> —  $p \leq 0,01$

У пациентов с острым тяжелым отравлением, находящихся в состоянии комы было отмечено повышение в крови АСТ до 32,9 [27,3; 85,4] Ед/л, АЛТ до 70,2 [25,6; 191,3] Ед/л, уровня глюкозы до 9,7 [7,5; 13,4] ммоль/л в период токсикогенной стадии острого отравления. Как известно, повышение уровня глюкозы в крови связано с нарушением ее утилизации вследствие гипоксии тканей и активации процессов анаэробного гликолиза [12]. Снижение коэффициента Ритиса до 0,5 [0,4; 1,0] могло свидетельствовать о токсическом поражении гепатоцитов. Уровень аммиака в капиллярной крови был выше нормальных значений (60 мкмоль/л) только у пациентов I-c подгруппы в 1,9 раз, по причине нарушений детоксикационной функции печени, вследствие продолжительного употребления прекурсоров ГОМК. По данным УЗИ исследова-

ния у пациентов I-с подгруппы (n = 27) в 19 (70,3%) случаях диагностировали признаки гепатомегалии и диффузные изменения паренхимы печени.

#### 4.2.5 Особенности метаболических нарушений при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Метаболические нарушения при острых отравлениях прекурсорами ГОМК отличались рейтинговым средним показателем по шкале PSS составляющим 0,75 (0,68) баллов (95% ДИ: 0,6–0,79) (Таблица 19). Выраженные нарушения КОС диагностировали у пациентов, находящихся в состоянии комы (Таблица 42).

Таблица 42 — Метаболические нарушения у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК при поступлении в ЦОО, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа контро- ля (n = 10)	Группа пациентов, n=98		
		I-a, n = 10	I-b, n = 30	I-c, n = 58
Кислотно-основное состояние артериальной крови				
pH	7,41 [7,36; 7,42]	7,41 [7,36; 7,42]	7,41 [7,36; 7,42]	7,21 [7,21; 7,24] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	23,3 [22,9; 24,2]	23,1 [21,9; 24,1]	22,6 [22,1; 23,7]	16,7 [15,6; 22,9] <sup>^^, %%, \$\$</sup>
Анализ крови биохимический общетерапевтический				
Глюкоза, ммоль/л	4,2 [4,1; 5,2]	4,4 [4,1; 5,3]	4,4 [4,2; 5,3]	9,7 [7,5; 13,4] <sup>^, %, \$</sup>
Лактат ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,3; 1,8]	1,5 [1,1; 1,9]	2,9 [2,0; 5,7] <sup>^, %, \$</sup>
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,1 [3,9; 4,2]	3,6 [3,5; 3,9]	3,2 [3,1; 3,4] <sup>#, &amp;</sup>	2,8 [2,7; 3,1] <sup>^, %, \$</sup>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	139 [135; 142]	139,5 [137,0; 142,0]	136,0 [132,0; 139,1] <sup>#, &amp;</sup>	132,0 [130,0; 133,0] <sup>^, %, \$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и I-b подгруппой <sup>#</sup> — p ≤ 0,05; между группой контроля и I-c подгруппой <sup>^</sup> — p ≤ 0,01; между I-a и I-b подгруппой <sup>&</sup> — p ≤ 0,05; между I-a и I-c подгруппой <sup>%</sup> — p ≤ 0,01; между I-b и I-c подгруппой <sup>\$</sup> — p ≤ 0,01

Так, у пациентов I-с подгруппы, установили преобладание метаболического ацидоза с повышением уровня лактата капиллярной крови до 2,9 [2,0; 5,7] ммоль/л, снижение рНа до 7,21 [7,21; 7,24], снижение содержания в крови K<sup>+</sup> до 2,8 [2,7; 3,1] ммоль/л, снижение содержания в крови Na<sup>+</sup> до 132,0 [130,0; 133,0] ммоль/л, повышение концентрации глюкозы в крови до 9,7 [7,5; 13,4] ммоль/л, что могло свидетельствовать о нарушениях тканевого метаболизма.

У пациентов I-b подгруппы диагностировали незначительное снижение уровня  $K^+$  в крови до 3,2 [3,1; 3,4] ммоль/л. По значению концентрации  $K^+$ , глюкозы, лактата и по показателям КОС пациенты I-a подгруппы не отличались от контрольной группы.

Таким образом, умеренные метаболические нарушения были установлены только у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК.

#### 4.2.6 Особенности токсического поражения мышечной системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Поражение мышечной системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК отличалось низким рейтинговым средним показателем по шкале PSS составляющим 0,11 (0,31) баллов (95% ДИ: 0,27–0,36) (Таблица 19). Причиной повреждения мышечной системы с повышением КФК-ММ фракции стали травмы, которые явились основной сопутствующей патологией (Таблица 43).

Таблица 43 — Изменения КФК у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК при поступлении в ЦОО, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа пациентов, n = 114		
	I-a, n = 20	I-b, n = 36	I-c, n = 58
КФК-ММ фракция, Ед/л	124 [84; 247]	142 [108; 326] <sup>&amp;</sup>	159 [118; 340] <sup>%, \$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-b подгруппой

<sup>&</sup> —  $p \leq 0,01$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-c подгруппой

<sup>%</sup> —  $p \leq 0,01$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-c подгруппой

<sup>\$</sup> —  $p \leq 0,01$

Таким образом, повреждения мышечной системы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, проявляющееся повышение КФК-ММ фракции было обусловлено сопутствующей патологией в виде травм.

#### 4.2.7 Особенности токсического поражения почек при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

Поражение почек при острых отравлениях прекурсорами ГОМК отличалось низким рейтинговым средним показателем по шкале PSS составляющим 0,07 (0,25) баллов (95% ДИ: 0,22–0,29) (Таблица 19). Специфических и неспецифических токси-

ческих повреждений почек при острых отравлениях прекурсорами ГОМК не диагностировали (Таблица 44).

Таблица 44 — Клинико-лабораторные показатели у пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК при поступлении с ЦОО, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа пациентов, n = 114		
	I-a, n = 20	I-b, n = 36	I-c, n = 58
Анализ крови биохимический общетерапевтический			
Мочевина, ммоль/л	6,0 [4,8; 6,0]	6,0 [5,0; 10,3]	9,2 [7,1; 15,8] <sup>%, \$</sup>
Креатинин, мкмоль/л	68 [63; 79]	67 [64; 80]	73 [65; 85] <sup>%, \$</sup>
Анализ мочи общий			
Плотность, г/л	1016,0 [1011,0; 1021,0]	1018,0 [1011,0; 1022,0] <sup>&amp;</sup>	1018,0 [1011,0; 1024,0] <sup>%</sup>
Белок, г/л	-	0,1 [0,1; 0,2]	0,3 [0,2; 0,7] <sup>\$</sup>
Кетоновые тела, ммоль/л	-	0,5 [0,5; 0,15]	5,0 [0,8; 15,0] <sup>\$\$</sup>
pH	5,0 [5,0; 6,1]	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]
Уробилиноген, ммоль/л	-	-	17,0 [17,0; 42,5]
Лейкоциты, в п/зр	1,0 [1,0; 2,1]	1,0 [1,1; 2,4]	1,0 [1,0; 2,4]
Эритроциты, в п/зр	0,5 [0,5; 0,8]	0,5 [0,2; 0,8]	0,5 [0,2; 0,8]

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-b подгруппой & —  $p \leq 0,05$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-c подгруппой % —  $p \leq 0,05$ ; между I-b и I-c подгруппой \$ —  $p \leq 0,05$ , &\$ —  $p \leq 0,01$

У пациентов I-c подгруппы на фоне метаболических расстройств и нарушений системной гемодинамики, водно-электролитного баланса диагностировали незначительное повышение уровня мочевины до 9,2 [7,1; 15,8] ммоль/л, минимальную протеинурию до 0,3 [0,2; 0,7] г/л и кетонурию до 5,0 [0,8; 15,0] ммоль/л.

Таким образом, по причине того, что только 1–2% интермедиатов ГОМК элиминируется через почки в неизменном виде [227] у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК токсического поражения почек установлено не было. У пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК, находящихся в состоянии комы были обнаружены минимальная протеинурия, кетонурия и незначительное повышение уровня мочевины в крови.

#### 4.2.8 Нарушения водно-электролитного баланса и состояния жидкостных секторов при острых отравлениях прекурсорами ГОМК

В ходе исследования установлено, что у пациентов I-а подгруппы нарушений водно-электролитного баланса и состояния жидкостных секторов (по данным биоимпедансометрии) отмечено не было (Таблица 45).

Таблица 45 — Показатели водно-электролитного баланса и состояние жидкостных секторов (по данным биоимпедансометрии) у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК при поступлении в ЦОО, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа контро- ля (n = 10)	Группа пациентов, n=60		
		I-a, n = 20	I-b, n = 20	I-c, n = 20
ВнуКЖ, %	0,1 [0,1; 0,3]	1,1 [0,7; 1,7]	1,9 [1,3; 2,3] <sup>#</sup>	7,1 [5,1; 8,9] <sup>^, %, \$</sup>
ВнеКЖ, %	-0,8 [-0,2; -1,6]	-1,2 [-0,9; -1,7]	-1,3 [-1,1; -2,4] <sup>#</sup>	-5,1 [-3,8; -6,7] <sup>^, %, \$</sup>
ООЖ, %	0,7 [-0,1; 1,3]	-0,9 [-0,2; -1,6]	-1,0 [-0,4; -2,5] <sup>#</sup>	-2,1 [-1,1; -6,7] <sup>^, %, \$</sup>
Осмолярность плазмы, мОсм/л	288[285; 292]	288 [280; 291]	282 [279; 283] <sup>#</sup>	270 [261; 276] <sup>^, %, \$</sup>
K <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	4,1 [3,9; 4,2]	3,6 [3,5; 3,9]	3,2 [3,1; 3,4] <sup>#, %</sup>	2,8 [2,7; 3,1] <sup>^, %, \$</sup>
iCa <sup>2+</sup> плазмы, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	1,2 [1,1; 1,3]
Na <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	139 [135; 142]	139,5 [137,0; 142,0]	136,0 [132,0; 139,1] <sup>#</sup>	132,0 [130,0; 133,0] <sup>^, %, \$</sup>
Cl <sup>-</sup> плазмы, ммоль/л	101 [98; 105]	102,4 [100,7; 103,8]	100,6 [97,3; 101,9]	94,2 [92,7; 95,1] <sup>^, %, \$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и I-b подгруппой <sup>#</sup> —  $p \leq 0,05$ ; между группой контроля и I-c подгруппой <sup>^</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между I-a и I-c подгруппой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между I-b и I-c подгруппой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,01$

В I-b подгруппе диагностировали снижение содержания калия, натрия в крови, что отразилось на состоянии водных секторов в виде повышения ВнутКЖ до 1,9 [1,3; 2,3]%.

В I-c подгруппе, диагностировали внутриклеточную гипергидратацию до 7,1 [5,1; 8,9]% и внеклеточную дегидратацию до -5,1 [-3,8; -6,7]% по причине изменения баланса ионов натрия и калия между матриксом и внутриклеточными секторами на фоне гипоосмолярности плазмы крови. По-видимому, снижение натрия в крови до 132,0 [130,0; 133,0] ммоль/л, снижение K<sup>+</sup> в крови до 2,8 [2,7; 3,1] ммоль/л, снижение осмолярности плазмы крови до 270 [261; 276] мОсм/л явились причиной формирова-

ния цитотоксического отека головного мозга, что было установлено в результате выполнения КТ головного мозга (Таблица 27). Следует указать, что выраженных явлений гиповолемии при острых отравлениях прекурсорами ГОМК обнаружено не было.

Таким образом, при острых отравлениях прекурсорами ГОМК нарушения водно-электролитного баланса отразились на состоянии водных секторов только у пациентов с острым тяжелым отравлением. По причине нарушения обмена электролитов (натрия и калия) диагностировали развитие внутриклеточной гипергидратации и внеклеточной дегидратации у пациентов в состоянии комы.

#### **4.2.9 Особенности токсического поражения желудочно-кишечного тракта при острых отравлениях прекурсорами ГОМК**

Поражение желудочно-кишечного тракта при острых отравлениях прекурсорами ГОМК отличалось наиболее низким рейтинговым средним показателем по шкале PSS составляющим 0,03 (0,2) балла (95% ДИ: 0,15–0,19) (Таблица 19). Следует указать, что данное поражение встречались только у лиц I-с подгруппы, находящихся в состоянии комы в виде аспирационного синдрома в 6 (1,3%) случаях.

#### **4.2.10 Особенности токсического поражения системы крови при острых отравлениях прекурсорами ГОМК**

Из всех клинико-лабораторных показателей при поступлении у пациентов I-с подгруппы диагностировали относительный лейкоцитоз до 13,9 [9,6; 14,3] ( $\times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитопению до 11,6 [9,8; 12,5]% и ускорение СОЭ до 15,5 [10,3; 18,2] мм/час (Таблица 46). Изменений показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК установлено не было (Таблица 47).

Таким образом, токсическое поражение крови при острых отравлениях прекурсорами ГОМК диагностировано не было. Изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК можно объяснить наличием метаболических нарушений. Как известно, развитие гипоксии тканей при острых тяжелых отравлениях затрагивает также органы иммуногенеза, фиксированные и циркулирующие клетки иммунной системы [12]. По-видимому, с формированием иммунной недостаточности на фоне систематического употребления прекурсоров ГОМК могло быть связано снижение уровня лимфоцитов крови.

Таблица 46 — Клинико-лабораторные показатели пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК при поступлении с ЦОО, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа пациентов, n = 114		
	I-a, n = 20	I-b, n = 36	I-c, n = 58
Нб, г/л	163,0 [157,0; 165,0]	153,0 [123,0; 158,0]	149,0 [135,0; 160,0]
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л	5,1 [5,0; 5,9]	4,9 [4,3; 5,1]	4,9 [4,6; 5,2]
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	9,3 [8,1; 10,3]	11,5 [8,8; 12,7] <sup>#</sup>	13,9 [9,6; 14,3] <sup>%, \$</sup>
Нейтрофилы, %	65,6 [61,6; 71,6]	71,1 [62,6; 75,0]	72,3 [66,5; 74,1]
Лимфоциты, %	15,3 [14,6; 17,9]	13,0 [12,2; 15,7] <sup>#</sup>	11,6 [9,8; 12,5] <sup>%, \$</sup>
СОЭ, мм/ч	10,0 [5,0; 10,0]	10,1 [9,0; 12,0]	15,5 [10,3; 18,2] <sup>%, \$</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между I-a и I-c подгруппой % —  $p \leq 0,05$ ; между I-b и I-c подгруппой \$ —  $p \leq 0,05$ ; между I-a и I-b подгруппой # —  $p \leq 0,05$

Таблица 47 — Показатели свертывающей системы крови у пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК при поступлении с ЦОО, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа пациентов (n = 114)		
	I-a, n = 20	I-b, n = 36	I-c, n = 58
МНО	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]
Протромбиновое время, сек	12,2 [11,5; 13,2]	12,5 [11,8; 13,1]	13,3 [12,2; 13,3]
Протромб. актив. плазмы, %	94,2 [89,0; 98,0]	95,0 [88,0; 99,0]	100,0 [90,0; 100,0]

### 4.3 Характеристика исходов острых отравлений прекурсорами ГОМК

Медианный показатель сроков нахождения пациентов в стационарных условиях при острых отравлениях прекурсорами ГОМК статистически значимо в подгруппах не отличался и составил 1 [1; 1] суток (Таблица 48).

Таблица 48 — Особенности клинического течения и исходов острых отравлений прекурсорами ГОМК (n = 432)

Показатели		Группа пациентов			p
		I-a, n=266	I-b, n=108	I-c, n=58	
Сроки госпитализации, дни, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 <sup>*</sup>
Исходы	выжил, абс (%)	266 (100,0)	108 (100,0)	55 (94,8)	0,9 <sup>#</sup>
	умер, абс (%)	-	-	3 (5,2%)	-

Примечание: \* — межгрупповые отличия по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Бенъямини-Гохберга; # — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Летальные исходы встречались только в I-с подгруппе в результате отравления 1,4-БД — в 3 (0,7%) случаях (Таблица 49).

Таблица 49 — Сравнительная оценка клинического течения и исходов острых отравлений 1,4-бутандиолом и ГБЛ

Показатели		Группа пациентов		p
		I-d, n=410	I-f, n=22	
Сроки госпитализации, дни, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		1 [1; 1]	1 [1; 1]	1*
Исходы	выжил, абс (%)	407 (99,3)	22 (100,0)	0,9 <sup>#</sup>
	умер, абс (%)	3 (0,7)	-	-

Примечание: \* — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни; <sup>#</sup> — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

#### 4.4 Заключение к главе 4

Таким образом, острые отравления прекурсорами ГОМК преимущественно проявлялись токсической энцефалопатией, токсическим поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем. По шкале PSS средний балл соответствовал легкой и умеренной степени тяжести острого отравления. Токсическое действие прекурсоров ГОМК было связано с их интермедиатами, что было доказано в работе В. А. Башарина (2011) [13]. Интермедиаты прекурсоров ГОМК способствовали нарушению регулирующей функции ЦНС, развитию дыхательных нарушений, нарушению показателей центральной гемодинамики, водно-электролитного баланса и системы жидкостных секторов, формированию метаболического лактат-ацидоза. Следует указать, что патологические изменения ЦНС, ССС и ДС были диагностированы только у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК.

Разная встречаемость пациентов со средней и тяжелой степенью острого отравления прекурсорами ГОМК на догоспитальном и госпитальном этапах, вероятно, была связана с изменением в крови и головном мозге пострадавших показателей энергетического обмена (глюкозы, лактата и пирувата) по типу обратной связи, что было установлено ранее в ходе экспериментальных исследований [13]. Так, научно доказано, что при биотрансформации прекурсоров ГОМК образуется сукцинат, способный встраиваться в цикл трикарбоновых кислот и оказывать влияние на сукцинат-зависимый участок цепи дыхательных ферментов, приводя к удержанию снижения

потребления кислорода, а в последующем, по мере метаболических превращений интермедиатов, состояние переходит в стадию декомпенсации [13].

Вследствие нарушений водно-электролитного баланса и метаболического ацидоза у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени, по данным КТ головного мозга, диагностировали цитотоксический отек белого вещества в теменно-затылочных областях. Полученные результаты мультिवоксельной <sup>1</sup>H-MР-спектроскопии у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК тяжелой степени свидетельствовали об увеличении соотношения концентрации нейрометаболитов Cho/Cr в белом веществе и коре за счет увеличения холина.

В работе было доказано, что при острых тяжелых отравлениях прекурсорами ГОМК изменения параметров центральной гемодинамики проявлялись в виде снижения СИ и УИ, а острое нарушение сердечного ритма было обусловлено электролитным дисбалансом.

Депримирующее действие ГОМК отразилось на изменениях пупилломоторной системы в период после восстановления сознания за счет преобладания парасимпатикотонии. Наличие патологической очаговой активности (по данным ЭЭГ), по видимому, свидетельствовало о дезорганизации ГАМК-ергической системы.

Изменения когнитивного профиля в виде нарушения плавности и переключаемости в моторной и мыслительной деятельности, нарушений пространственных и квазипространственных представлений, снижения долговременной памяти и функции регуляции и контроля собственного поведения были связаны с последствиями депримирующего действия токсикантов, формированием цитотоксического отека, увеличением холина в структурах головного мозга.

Не было доказано токсического действия интермедиатов прекурсоров ГОМК на систему крови, почки и мышечную систему.

Повышение уровня цитолитических ферментов и аммиака в крови у пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК доказало формирование признаков печеночной дисфункции. Умеренная гипергликемия и повышение уровня лактата в капиллярной крови указывали на наличие нарушений тканевого метаболизма у данных пациентов.

В группе пациентов с острым отравлением 1,4-БД, как и ГБЛ, чаще встречались пациенты с острым отравлением легкой степени тяжести, однако при употреблении

1,4-БД статистически значимо было больше лиц, поступающих на госпитальный этап, со средней и тяжелой степенью острого отравления. Осложнения течения острого отравления в виде судорожного и аспирационного синдромов и интоксикационного делирия встречались только при использовании 1,4-БД.

На фоне проводимой симптоматической терапии острые отравления прекурсором ГОМК в большем проценте случаев завершались благоприятно в течение первых суток после госпитализации. Время пробуждения зависело от выраженности токсической энцефалопатии при поступлении, и было более продолжительным у пациентов с острым отравлением тяжелой степени. Летальный исход отмечался только при острых отравлениях 1,4-БД. Следует указать, что длительность нахождения пациентов в стационаре при острых отравлениях 1,4-БД и ГБЛ была одинаковой.

## ГЛАВА 5 ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК

Сравнительный анализ социально-демографических и клинических характеристик преморбидного периода показал, что в группе пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК (n=209) встречались лица: в 61 (29,1%) случае с неполным средним образованием; в 124 (59,3%) случаях воспитанные в неполных семьях; в 189 (90,4%) случаях не состоящие под наблюдением у нарколога и не проходившие лечение в ЦОО ранее; в 94 (44,9%) случаях с ранним опытом начала употребления ПАВ; в 130 (62,2%) случаях не состоящие в браке; в 129 (61,7%) случаях с наследственной отягощенностью одного или обоих родителей по наркологической или психической патологии; в 120 (57,4%) случаях не работающие официально; с признаками наркотической зависимости от прекурсоров ГОМК в 209 (100%) случаях; длительностью систематического употребления данных токсикантов — 2,0 [1,7; 4,2] года.

### 5.1 Клинико-психопатологические особенности интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК

На следующем этапе работы была проведена оценка клинико-психопатологических особенностей интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК (Т40.9, F13.3, II группа) (n = 209) в сравнении с группой пациентов с острым отравлением этанолом, осложненным делирием (Т51.0, F10.3, III группа) (n = 45).

Медианный показатель возраста пациентов с алкогольным делирием был выше и составил 41 [30; 46] лет, чем в группе с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК – 30 [30; 37] лет (p=0,02). Пациенты II группы поступали в ЦОО с угнетением сознания до уровня оглушения — в 13 (6,2%) случаях, сопора — в 164 (78,5%) случаях и комы I степени — в 32 (15,3%) случаях. Пациенты III группы в 88,9% случаев госпитализировались с угнетением сознания до уровня комы I степени (Таблица 50). Среди пациентов II группы вариант делирия с выраженными метаболическими нарушениями (II-b подгруппа) встречался значительно чаще – в 173 (82,8%) случаях, чем другие его варианты ( $\chi^2 = 179,6$ , p = 0,00003): II-a подгруппа — в 26 (12,4%), II-c подгруппа — в 10 (4,8%) случаях .

Таблица 50 — Характеристика пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и пациентов с острым отравлением этанолом, осложненным интоксикационным делирием

Показатели	Группа пациентов		p
	II, n = 209	III, n = 45	
Возраст, лет, Me[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	30 [30; 37]	41 [30; 46]	<b>0,02</b>
Тяжесть острого отравления при поступлении по шкале комы Глазго: оглушение, абс.(%) сопор, абс.(%) кома, абс.(%)	36 (17,2)	-	-
	141 (67,5)	5 (11,1)	<b>0,3 × 10<sup>-4</sup></b>
	32 (15,3)	40 (88,9)	<b>0,2 × 10<sup>-4</sup></b>
Длительность предделириозного периода, час, Me[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	8,1 [6,3; 9,8]	24,3 [22,2; 25,7]	<b>0,9 × 10<sup>-5</sup></b>

Примечание: \* — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни; # — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Следует указать, что фоновая и сопутствующая соматическая патология чаще встречались у пациентов III группы в виде токсической гепатопатии — в 37 (82,2%,  $\chi^2 = 28,7$ ,  $p = 0,2 \times 10^{-4}$ ) случаях, хронического панкреатита — в 25 (55,5%,  $\chi^2 = 25,7$ ,  $p = 0,1 \times 10^{-4}$ ) случаях, хронического бронхита — в 7 (15,5%,  $\chi^2 = 6,6$ ,  $p = 0,0002$ ) случаях, артериальной гипертензии — в 14 (31,1%) случаях, чем во II группе (Таблица 51).

Таблица 51 — Сравнительная оценка встречаемости фоновой и сопутствующей соматической патологии у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК и у пациентов с делирием при остром отравлении этанолом

Фоновая и сопутствующая соматическая патология	Группа пациентов				p
	II, n = 209		III, n = 45		
	абс.	%	абс.	%	
Токсическая гепатопатия	16	7,6	37	82,2	<b>0,2 × 10<sup>-4</sup></b>
Хронический пиелонефрит	-	-	9	20,0	-
Хронический панкреатит	8	3,8	25	55,5	<b>0,1 × 10<sup>-4</sup></b>
Артериальная гипертензия	-	-	14	31,1	-
Хронический бронхит	4	1,9	7	15,5	<b>0,0002</b>
Вирусный гепатит В и С	2	0,9	-	-	-
Синдром зависимости от ПАВ	209	100,0	45	100,0	1
Травмы, ожоги и обморожения	31	14,8	12	26,6	0,12

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$

Длительность интоксикационного делирия, сроки нахождения пациентов в ОРИТ и стационаре статистически значимо были более продолжительными во II группе, чем в III группе. По частоте встречаемости осложнений и летальному исходу группы между собой не отличались (Таблица 52).

Таблица 52 — 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*

Примечание: \* — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$ ; \*\* — межгрупповые отличия распределения признака по и критерию Манна-Уитни

Всего во II группе из 209 пациентов осложнения встречались в 63 (30,1%) случаях. В 53 (25,3%) случаях при интоксикационном делирии и выраженных метаболических нарушениях и в 10 (100%) случаях при интоксикационном делирии и тяжелых метаболических нарушениях. Следует указать, что осложнения в виде полиорганной несостоятельности диагностировали только при интоксикационном делирии, протекающем с тяжелыми метаболическими нарушениями.

Летальный исход был зафиксирован во II группе в 7 (3,3%) случаях, в III группе — в 1 (2,2%) случае при делирии, протекающем с тяжелыми метаболическими нарушениями. Группы между собой по данному показателю не отличались.

Во II группе симптомы интоксикационного делирия наблюдали вслед за редукцией токсикогенной стадии острого отравления через 8,1 [6,3; 9,8] часа, у пациентов III группы значительно позже, через 24,3 [22,2; 25,7] часа ( $p = 0,9 \times 10^{-5}$ ).

Следует указать на то, что у пациентов II группы предделириозный период протекал с двигательной заторможенностью, с вегетативными нарушениями в виде бледности кожных покровов, с артериальной гипотензией и брадикардией. У пациентов III группы, наоборот, клиническая симптоматика отличалась выраженными проявлениями тревоги, агитацией, тактильными расстройствами, иллюзорными обманами восприятия, гиперемией кожных покровов, тошнотой, тремором, гипергидрозом.

В период первых суток в психотической стадии делирия во II группе преобладали зрительные и слуховые обманы восприятия, дезориентировка в месте и времени, тревога, выраженное двигательное беспокойство (Рисунок 12).



Рисунок 12 — Психопатологическая симптоматика психотической стадии интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, в %

Зрительные галлюцинации отмечались в клинической картине делирия чаще — в 167 (79,9%,  $p = 0,001$ ) случаях и характеризовались предметным содержанием в виде образов «близких знакомых и незнакомых людей», «враждебно» настроенных по отношению к пациенту. Из них в 133 (79,6%) случаях ложные образы «располагались» на «близком» расстоянии от пациента, в 31 (20,4%) случае воспринимались па-

циентами как «отдаленные». В 41 (24,5%) случае встречались диплопические галлюцинации в виде ощущения присутствия образа с нескольких сторон, в том числе «за головой пациента». Мнимые образы воспринимались пациентами как «ярко окрашенные» в 150 (89,8%) случаях, значительно реже «блеклыми или окрашенными в один цвет» — в 17 (10,2%) случаях. Преобладали нормоптические галлюцинации в 167 (100%) случаях, при которых размеры мнимых образов были адекватны величине соответствующих реальных объектов. В 50 (29,9%) случаях наблюдали галлюцинации с уродливо искаженной формой мнимых образов, «приближающиеся», «перекошенные», подвижные, движущиеся в разных направлениях или перемещающиеся в вертикальном направлении. В 150 (89,8%) случаях галлюцинаторные образы проецировались в реальную обстановку, сливаясь или затеняя окружающие предметы или объекты.

В 31 (14,8%) случаев встречались комбинированные, как зрительные, так и слуховые истинные обманы восприятия. Слуховые галлюцинации отличались высокой интенсивностью звучания, определялись пациентами как направленные из «реальной обстановки», словно располагались на «близком расстоянии» от постели пациента. Мнимые «обращения» носили угрожающий, осуждающий характер, часто дополняя устрашающие зрительные образы. Из них в 4 (12,9%) случаях встречались сценopodobные истинные слуховые галлюцинации, создающие впечатление «разыгрываемой сложной динамически меняющейся ситуации».

В 11 (5,2%) случаях наблюдали тактильные обманы восприятия. Пациенты заявляли об ощущениях прикосновения, подрагивания, давления, локализуемых на поверхности тела, чаще в области верхних конечностей и шеи. Из них в 3 (27,2%) случаях диагностировали положительный симптом Равкина в виде мнимого ощущения присутствия в руке какого-то тяжелого предмета, в 8 (72,7%) случаях наблюдали локализацию тактильных мнимых ощущений в полости рта, чаще ощущение присутствия постороннего предмета.

Поведение и аффект соответствовали содержанию галлюцинаций. Под влиянием внешних раздражителей (разговор, шум приборов и т. д.) наблюдали изменение интенсивности психопатологических проявлений делирия в виде усиления психомоторного возбуждения. У пациентов на фоне выраженного чувства тревоги и страха истинные зрительные и слуховые галлюцинации интерпретировались по бредовым

механизмам. Чувственный бред соответствовал зрительным обманам восприятия. Пациенты заявляли о преследованиях, «угрозах убийством» и «расправе», исходящих со стороны мнимых образов.

Вплоть до 7-х суток делирия люцидные окна полностью отсутствовали, и было невозможно отвлечь пациента от галлюцинаторных переживаний. В клинической картине преобладала аллопсихическая дезориентировка и выраженное психомоторное возбуждение. Следует указать на то, что пик психомоторного возбуждения приходился на 3-и и 5-е сутки психотической стадии делирия с повышением общего балла по шкале RASS — до 3,4 [3,1; 3,6] и до 3,5 [3,2; 3,7] балла. Речь пациентов состояла из немногочисленных, отрывочных, коротких фраз или слов.

Начиная с 7-8-х суток диагностировали постепенное снижение интенсивности психопатологической симптоматики, наблюдали эпизоды спонтанного, кратковременного ослабления психомоторного возбуждения и галлюцинаторных переживаний. Галлюцинаторная симптоматика была представлена истинными зрительными обманами восприятия в 188 (89,9%) случаях, а вербальные галлюцинации встречались реже — в 21 (10,1%) случае. Характерным было усиление интенсивности галлюцинаторной симптоматики в утреннее и обеденное время и ее ослабление в вечернее и ночное время. Контакт с больными в данный период был возможен формальный, отвлечь от переживаний удавалось на непродолжительное время. Пациенты обращались за помощью к окружающим, находящимся с ними рядом в палате, а также, указывали на присутствие «мнимого объекта», пытаясь от него отмахиваться и отстраниться. Часто наблюдали общение с «мнимыми образами», напоминающее «свободный диалог», где пациенты давали указания, делали им замечания. Такой диалог временами прерывался двигательным беспокойством и активным противодействием образам, которые становились «невыносимыми» и «угрожающими» для пациента. В этот период бредовые идеи полностью редуцировались. Двигательное возбуждение сопровождалось тревогой, беспокойством, повышенной говорливостью.

В период 9-х суток делирия протекал без галлюцинаторной симптоматики, с двигательной заторможенностью и выраженными проявлениями астении. К 10-12-м суткам наблюдали полную редукцию психотической симптоматики. Пациенты адекватнее реагировали на замечания, выполняли простые команды, пытались вступить в контакт с врачами и окружающими их пациентами, выявляли частичную критику, а

их действия носили более целенаправленный характер. В дальнейшем пациенты себя полностью обслуживали, клиническая картина характеризовалась выраженным астеническим синдромом.

Следует указать на то, что при разных вариантах течения интоксикационного делирия во II группе динамика психопатологической симптоматики по шкале DRS-R-98 имела свои отличительные особенности. Так, во II-а подгруппе уменьшение выраженности симптомов делирия по шкале DRS-R-98 диагностировали с конца 3-х суток, а ее редукцию с 4-х суток (Таблица 53).

Таблица 53 — Динамика изменений клинико-психопатологической симптоматики у пациентов с интоксикационным делирием без выраженных метаболических нарушений при остром отравлении прекурсорами ГОМК по шкале DRS-R-98, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], (n = 26)

Признаки	Дни наблюдения			
	1	2	3	4
Нарушение цикла сон-бодрствование	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 1]**	0
Нарушение восприятия	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [0; 1]**	0
Бредовые идеи	0	0	0	0
Лабильность аффекта	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0	0
Речь	1,5 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 1]*	0
Мышление	1,5 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 1]*	0
Двигательное возбуждение	1,5 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 1]*	0
Моторная заторможенность	0	0	0	1 [0; 1]
Ориентировка	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0 [0; 1]**	0
Нарушение внимания	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 1]**	0
Кратковременная память	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [1; 2]**	1 [0; 1]**
Долговременная память	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [1; 2]**	1 [1; 2]**
Зрительно-пространственная ориентация	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [1; 2]**	0
Общий балл	17 [15; 17]	17 [15; 17]	9 [8; 13]**	3 [2; 4]***

Примечание: внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона в сравнении с 1-и сутками

\* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,001$

Во II-б подгруппе у пациентов с делирием и выраженными метаболическими расстройствами делириозная симптоматика продолжалась более длительно — до 11 [10; 14] дней (Таблица 54).

Таблица 54 — Динамика изменений клинико-психопатологической симптоматики у пациентов с интоксикационным делирием и выраженными метаболическими нарушениями при остром отравлении прекурсорами ГОМК по шкале DRS-R-98, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], (n = 173)

Признаки	Дни наблюдения								
	1	2	3	4	5-6	7-8	9	10-12	13
Нарушение цикла сон-бодрствование	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	1 [1; 2]**	1 [1; 1]**	0
Нарушение восприятия	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	3 [3; 3]*	3 [3; 3]*	3 [3; 3]*	3 [3; 3]*	0 [0; 1]**	0	0
Бредовые идеи	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1,5 [1; 2]*	1,5 [1; 2]*	1,5 [1; 2]*	0	0	0	0
Лабильность аффекта	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	2 [2; 2]*	2 [2; 2]*	2 [2; 2]*	2 [2; 2]*	2 [2; 2]*	1 [1; 1]*	1 [1; 1]*
Речь	1 [1; 1]	1 [1; 1]	2 [2; 2]**	2 [2; 2]**	2 [2; 2]**	2 [2; 2]**	1,5 [1; 2]*	0 [0; 1]**	0 [0; 1]**
Мышление	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [1; 1]**	1 [1; 1]**
Двигательное возбуждение	2 [2; 2]	2 [2; 2]	3 [2; 3]**	3 [2; 3]**	3 [2; 3]**	2 [2; 2]	1 [1; 1]**	0	0
Моторная заторможенность	0	0	0	0	0	0	0	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Ориентировка	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	1 [0; 1]**	0	0
Нарушение внимания	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [1; 2]**	1 [1; 2]**
Кратковременная память	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	1 [1; 2]**	1 [1; 2]**
Долговременная память	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	2 [2; 2]**	2 [1; 2]**
Зрительно-пространственная ориентация	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2,5 [2; 3]*	2,5 [2; 3]*	2,5 [2; 3]*	2 [2; 3]	1,5 [1; 3]*	1,5 [1; 2]*	1 [1; 1]**
Общий балл	24 [21; 24]	24 [21; 24]	28 [26; 30]**	28 [26; 30]**	28 [26; 30]**	26 [25; 27]**	17 [16; 20]**	10 [10; 13]**	8 [7; 11]**

Примечание: внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона в сравнении с 1-и сутками

\* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ , \*\*\* —  $p \leq 0,001$

Во II-б подгруппе проявления чувственного бреда сохранялись до 7-х суток. Начиная с 10-12-х суток диагностировали полную редукцию психотической симптоматики и постепенное восстановление ясности сознания с переходом в постпсихотическую астению.

У пациентов II-с подгруппы при тяжелых метаболических расстройствах, начиная с 5-х суток, психотическая симптоматика сменялась симптомами выключенного сознания по причине прогрессирования полиорганной несостоятельности (Таблица 55).

Таблица 55 — Динамика изменений клинко-психопатологической симптоматики у пациентов с интоксикационным делирием и тяжелыми метаболическими нарушениями при остром отравлении прекурсорами ГОМК по шкале DRS-R-98, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], (n = 10)

Признаки	Дни наблюдения			
	1	2	3	4
Нарушение цикла сон-бодрствование	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0
Нарушение восприятия	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0
Бредовые идеи	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0
Лабильность аффекта	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]
Речь	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Мышление	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Двигательное возбуждение	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0
Моторная заторможенность	0	0	0	2 [2; 2]
Ориентировка	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Нарушение внимания	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Кратковременная память	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Долговременная память	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
Зрительно-пространственная ориентация	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]
Общий балл	24 [21; 24]	24 [21; 24]	24 [21; 25]*	17,5 [17; 19]**

Примечание: внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона в сравнении с 1-и сутками

\* —  $p \leq 0,05$ ; внутригрупповые отличия распределения признака по критерию Уилкоксона в сравнении с 1-и сутками с уровнем значимости \*\* —  $p \leq 0,01$

В динамике у пациентов II и III групп (по шкале DRS-R-98) статистически значимые межгрупповые отличия наблюдали с 3-х суток: медианный показатель во II

группе увеличился до 28 баллов ( $p = 0,001$ ). К 6-м суткам наблюдения общий балл по шкале DRS-R-98 снизился до 8 баллов в III группе, в то время как во II группе данный показатель сохранялся в пределах 28 баллов ( $p = 0,4 \times 10^{-5}$ ) (Рисунок 13).

В свою очередь, развитию делирия у пациентов III группы предшествовала длительная, массивная алкоголизация. Психотическая стадия алкогольного делирия характеризовалась признаками аллопсихической дезориентировки, галлюцинаторной симптоматикой, чувственным бредом обыденного содержания, определяющим содержание галлюцинаторной симптоматики и повышенной внушаемостью. В сравнении с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, бредовые идеи с первых суток были более выраженными у пациентов с алкогольным делирием (Таблица 56). В данной группе в психотической стадии делирия галлюцинаторная симптоматика была представлена преимущественно зрительными обманами восприятия агрессивно-устрашающего содержания, имеющими «прямое отношение» к пациенту в 34 (75,5%) случаях. Тактильные галлюцинации встречались в 7 (15,5%) случаях, слуховые галлюцинации наблюдались значительно реже — в 4 (8,9%) случаях.



Рисунок 13 — Сравнительная оценка динамики медианного показателя общего балла по шкале DRS-R-98 при интоксикационном делирии у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и острым отравлением этанолом, в баллах; по линии абсцисс — сутки наблюдения;  $p$ -межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

Таблица 56 — Сравнительная оценка выраженности психопатологической симптоматики при интоксикационном делирии в группе пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и группе пациентов с острым отравлением этанолом, по шкале DRS-R-98 в баллах, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Признаки	Гр.	Дни наблюдения					
		1	2	3	4	5	6
Сон	II	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
	III	3 [3; 3]	3 [3; 3]	2 [2; 2]**	2 [2; 2]**	2 [1; 2]**	0 [0; 1]***
Восприятие	II	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
	III	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2 [2; 2]**	2 [2; 2]**	1 [0; 1]***	0
Бред	II	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]
	III	2 [1; 2]***	2 [1; 2]***	1 [1; 2]*	0 [0; 1]***	0	0
Аффект	II	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	III	1 [1; 1]*	1 [1; 1]*	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [1; 2]**	1 [1; 1]**
Речь	II	1 [1; 1]	1 [1; 1]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	III	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]**	1 [1; 1]**	1 [1; 1]**	0
Мышление	II	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	III	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 1]**
Возбуждение	II	2 [2; 2]	2 [2; 2]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	2 [2; 2]
	III	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]**	1 [1; 1]***	0	0
Заторможен.	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Ориентировка	II	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]
	III	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0	0
Внимание	II	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3] <sup>l</sup>	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]
	III	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	1,5 [1; 2]*	1 [1; 1]**
Кратковрем. память	II	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]
	III	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]*	1 [1; 1]**
Долговремен. память	II	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]
	III	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	2 [2; 3]*	2 [2; 3]*	2 [1; 2]**
Зрительная ориентация	II	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]
	III	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]*	2 [1; 3]**	1 [1; 2]**
Общий балл	II	24 [21; 24]	24 [21; 24]	28 [26; 30]	28 [26; 30]	28 [26; 30]	28 [26; 30]
	III	24 [21; 24]	24 [21; 24]	24 [21; 24]**	23 [20; 23]**	19 [15; 19]**	8 [7; 8]***

Примечание: Гр. — группа пациентов; p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни \* — p ≤ 0,05, \*\* — p ≤ 0,01, \*\*\* — p ≤ 0,001

В III группе двигательное возбуждение сопровождало психотическую симптоматику, достигая своего максимума в вечерний и ночной период и затухая утром и в обеденное время. Характерной отличительной особенностью от пациентов II группы стало наличие «люцидных окон», в период которых пациентам удавалось отвлечь от галлюцинаторных переживаний. К 4-м суткам наблюдали редукцию вербальных галлюцинаций и преобладание в клинической картине гипнагогических галлюцинаций, к которым постепенно у пациентов формировалась критическая оценка. Бредовые идеи редуцировались к началу 5-6-х суток. У пациентов постепенно восстанавливались кратковременная и долговременная память, зрительно-пространственная ориентировка, ночной сон.

Нейровегетативные нарушения по своим проявлениям в обеих группах имели свои отличительные особенности (Таблица 57).

Таблица 57 — Сравнительная оценка выраженности нейровегетативных нарушений и психомоторного возбуждения по шкале RASS при интоксикационном делирии в группе пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и группе пациентов с острым отравлением этанолом, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели		Группа пациентов		p
		II, n = 209	III, n = 45	
Систолическое АД, мм рт. ст.	1-е сутки	152,7 [140,1; 153,9]	152,2 [150,1; 160,2]	0,47
	3-е сутки	167,2 [150,1; 177,7]	147,2 [140,1; 160,9]	<b>0,04</b>
	5-е сутки	164,3 [147,0; 171,5]	142,2 [139,1; 144,4]	<b>0,04</b>
ЧСС, уд. в мин	1-е сутки	122,2 [119,1; 124,2]	111,7 [110,1; 113,9]	<b>0,01</b>
	3-е сутки	132,3 [121,1; 134,4]	112,2 [110,1; 114,6]	<b>0,002</b>
	5-е сутки	132,5 [122,7; 136,6]	92,2 [90,1; 99,4]	<b>0,0003</b>
ЧД, в мин	1-е сутки	24,0 [22,0; 24,0]	22,0 [20,0; 23,0]	<b>0,01</b>
	3-е сутки	25,0 [23,0; 25,0]	22,0 [20,0; 24,0]	<b>0,001</b>
	5-е сутки	25,0 [23,0; 25,0]	20,0 [19,0; 22,0]	<b>0,002</b>
По шкале RASS, балл	1-е сутки	2,7 [2,5; 3,2]	2,1 [2,0; 2,2]	<b>0,01</b>
	3-е сутки	3,4 [3,1; 3,6]	2,5 [2,4; 2,6]	<b>0,001</b>
	5-е сутки	3,5 [3,2; 3,7]	-0,7 [-0,3; -0,8]	<b>0,5 × 10<sup>-4</sup></b>

Примечание: p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

Во II группе в 1-е сутки делирия диагностировали сухость кожных покровов, особенно в паховых и подмышечных областях, сухость языка и парез кишечника, в период 3-х суток преобладали гипергидроз, тахикардия и артериальная гипертензия. У пациентов III группы с 1-х суток делирий сопровождался гипергидрозом, тахикар-

дией и артериальной гипертензией. По шкале RASS обе группы статистически значительно отличались по выраженности возбуждения на протяжении всего периода наблюдения. Вслед за редукцией психотической симптоматики у пациентов III группы диагностировали улучшение нейровегетативных показателей и редукцию психомоторного возбуждения начиная с 5-6-х суток наблюдения.

В 1-е сутки после редукции интоксикационного делирия у пациентов II группы при длительности течения делирия больше 10 суток диагностировали астенический синдром выраженной степени в 127 (60,7%,  $\chi^2 = 26,7$ ,  $p = 0,00002$ ) случаях, у пациентов III группы, при длительности течения делирия менее 5 суток данный синдром был выражен умеренно — в 31 (70%,  $\chi^2 = 14,7$ ,  $p = 0,0001$ ) случае.

При оценке когнитивных нарушений по шкале MoCA и шкале FAB было установлено, что во II группе наиболее низкие значения по шкалам были отмечены во II-b подгруппе — 8 [7; 11] и 7 [5; 7] баллов, чем в II-a подгруппе (Таблица 58).

Таблица 58 — Оценка когнитивных функций при остром отравлении прекурсорами ГОМК по шкале MoCA и FAB, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], в период 1-х суток после перенесенного интоксикационного делирия

Методики	Группа пациентов, n=40		p
	II-a, n = 20	II-b, n = 20	
MoCA, балл	18 [14; 19]	8 [7; 11]	$0,5 \times 10^{-4}$
Fab, балл	13 [12; 14]	7 [5; 7]	$0,3 \times 10^{-4}$

Примечание: p — межгрупповые отличия распределения признака по критерию Манна-Уитни

## 5.2 Динамика изменений клинико-лабораторных показателей у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК

По данным общего клинического анализа крови, у пациентов с делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК при всех его вариантах в 1-е сутки наблюдения отмечали умеренный лейкоцитоз (Таблица 59).

Во II-a подгруппе клинико-лабораторные показатели стабилизировались к 3-м суткам, в то время как во II-b подгруппе к 3-м суткам сохранялся умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, снижение лимфоцитов в крови до 14,7 [12,6; 16,8]%, повышение белка в моче до 0,2 [0; 0,2] г/л.

Во II-с подгруппе в данный временной период уровень лимфоцитов в крови был значительно ниже, чем во II-а и II-в подгруппах, и составил 10,6 [6,4; 15,9]%, сохранялись лейкоцитоз и ускорение СОЭ.

Таблица 59 — Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей крови пациентов с разным вариантом течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Сутки	Группа пациентов		
		II-а, n = 26	II-в, n = 30	II-с, n = 10
Общий клинический анализ крови				
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	1	10,4 [9,4; 12,8]	13,5 [9,3; 17,7] <sup>&amp;</sup>	13,7 [10,2; 14,9] <sup>%</sup>
	3	9,7 [8,2; 10,1] <sup>*</sup>	14,1 [10,9; 17,3] <sup>&amp;&amp;</sup>	13,7 [11,2; 19,5] <sup>%%</sup>
	5	-	13,8 [9,5; 14,8] <sup>@</sup>	16,9 [14,2; 21,7] <sup>\$.##, @</sup>
	7-9	-	10,0 [7,3; 11,7] <sup>1, &lt;&lt;, □</sup>	-
Палочкоядерные, %	1	1 [1; 1]	1 [0; 1]	1 [0; 1]
	3	1 [1; 1]	3 [1; 3] <sup>&amp;&amp;, **</sup>	4 [1; 4] <sup>%%, \$, **</sup>
	5	-	4 [2; 6] <sup>##, @</sup>	6 [1; 6] <sup>\$.##, @@</sup>
	7-9	-	4 [2; 4] <sup>!!!, &lt;&lt;&lt;</sup>	-
Сегментоядерные, %	1	67,0 [62,0; 70,3]	71,9 [69,0; 80,8] <sup>&amp;</sup>	64,4 [63,2; 76,4]
	3	65,4 [64,2; 66,9]	69,2 [67,4; 71,3] <sup>&amp;</sup>	71,3 [68,4; 76,3] <sup>%, *</sup>
	5	-	68,9 [64,1; 79,7]	72,9 [70,0; 82,4] <sup>\$.#</sup>
	7-9	-	69,7 [63,6; 78,1]	-
Лимфоциты, %	1	19,1 [18,0; 22,7]	16,9 [15,1; 18,3] <sup>&amp;</sup>	12,1 [11,1; 14,6] <sup>%%</sup>
	3	20,1 [19,0; 26,4]	14,7 [12,6; 16,8] <sup>&amp;&amp;, *</sup>	10,6 [6,4; 15,9] <sup>%%, \$\$, *</sup>
	5	-	15,7 [14,1; 17,3] <sup>@</sup>	8,8 [5,9; 14,3] <sup>\$.#, @</sup>
	7-9	-	17,7 [16,1; 18,3] <sup>1, &lt;&lt;&lt;, □</sup>	-
СОЭ, мм/ч	1	8,0 [5,0; 12,0]	14,0 [7,0; 19,0] <sup>&amp;&amp;</sup>	13,0 [9,0; 21,0] <sup>%%</sup>
	3	7,0 [3,0; 10,0]	15,0 [10,0; 19,0] <sup>&amp;&amp;</sup>	14,0 [9,0; 19,0] <sup>%%</sup>
	5	-	14,5 [8,0; 20,0]	21,0 [20,0; 42,0] <sup>\$\$, ##, @</sup>
	7-9	-	14,0 [9,0; 15,0] <sup>“</sup>	-
Тромбоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	1	252 [243; 296]	228 [221; 291]	249 [202; 255]
	3	261 [235; 287]	238 [221; 254]	237 [201; 253] <sup>%</sup>
	5	-	239 [231; 279]	213 [198; 239] <sup>\$.#, @</sup>
	7-9	-	236 [200; 258]	-
Общий (клинический анализ) мочи				
Удельный вес, г/л	1	1013 [1009; 1018]	1014 [1010; 1032]	1014 [1010; 1032]
	3	1011 [1009; 1017]	1015 [1012; 1027] <sup>&amp;</sup>	1008 [1007; 1011] <sup>%, \$, *</sup>
	5	-	1014 [1008; 1027]	1008 [1007; 1011] <sup>\$.##</sup>
	7-9	-	1012 [1007; 1024] <sup>1, &lt;&lt;, □</sup>	-
Белок, г/л	1	0,02 [0; 0,03]	0,2 [0,2; 0,7] <sup>&amp;&amp;</sup>	0,2 [0,2; 0,7] <sup>%%</sup>
	3	0,02 [0; 0,03]	0,2 [0; 0,2] <sup>&amp;&amp;</sup>	0,2 [0; 0,2] <sup>%%</sup>
	5	-	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0; 0,3]
	7-9	-	0,2 [0; 0,2] <sup>!!</sup>	-

Продолжение таблицы 59

Показатель	Сутки	Группа пациентов		
		II-a, n = 26	II-b, n = 30	II-c, n = 10
Анализ крови биохимический общетерапевтический				
Билирубин, мкмоль/л	1	12,8 [10,2; 16,3]	14,7 [11,7; 17,7] <sup>&amp;</sup>	9,7 [5,3; 21,4] <sup>%, \$\$</sup>
	3	11,3 [8,3; 15,2]	14,7 [13,1; 19,5] <sup>&amp;</sup>	9,9 [7,3; 22,3] <sup>%, \$\$</sup>
	5	-	9,3 [7,4; 9,7] <sup>#, @</sup>	15,0 [7,3; 30,4] <sup>#, @</sup>
	7-9	-	9,7 [7,1; 9,9] <sup>1, &lt;&lt;&lt;</sup>	-
АЛТ, Ед/л	1	15,3 [14,1; 20,9]	89,0 [52,8; 128,4] <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	147,9 [91,5; 149,8] <sup>%%%, \$\$\$</sup>
	3	16,3 [15,1; 21,7]	130,2 [51,1; 210,1] <sup>&amp;&amp;&amp;***</sup>	151,7 [91,2; 157,9] <sup>%%%, \$\$</sup>
	5	-	91,3 [65,9; 110,7] <sup>@@@</sup>	460,5 [217,5; 1451,8] <sup>%%, \$\$\$, ###, @@@</sup>
	7-9	-	51,7 [50,9; 81,4] <sup>!!!, &lt;&lt;&lt;, &lt;&lt;&lt;&lt;</sup>	-
Глюкоза крови, ммоль/л	1	6,1 [5,8; 6,3]	7,3 [5,4; 8,9] <sup>&amp;</sup>	8,5 [8,1; 9,8] <sup>%, \$</sup>
	3	6,3 [5,8; 6,4]	7,1 [5,2; 8,4] <sup>&amp;</sup>	8,2 [8,0; 9,1] <sup>%, \$</sup>
	5	-	6,2 [5,9; 7,7] <sup>#, @</sup>	9,1 [6,9; 16,8] <sup>\$\$, #, @</sup>
	7-9	-	5,3 [5,0; 6,8] <sup>!!, &lt;&lt;&lt;, &lt;</sup>	-
АСТ, Ед/л	1	11,6 [10,1; 17,2]	159,1 [88,3; 220,7] <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	400,0 [87,3; 401,7] <sup>%%%, \$\$\$</sup>
	3	11,9 [10,1; 18,2]	157,4 [99,8; 213,2] <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	400,3 [97,3; 401,2] <sup>%%%, \$\$\$</sup>
	5	-	132,3 [84,2; 165,7] <sup>##, @@</sup>	490,1 [281,3; 3167,2] <sup>\$\$\$, ###, @@@</sup>
	7-9	-	52,1 [50,2; 71,4] <sup>!!!, &lt;&lt;&lt;, &lt;&lt;&lt;&lt;</sup>	-
Общий белок, г/л	1	68,6 [67,2; 71,3]	67,4 [62,3; 68,4]	70,0 [63,5; 71,3]
	3	70,2 [68,1; 73,3]	68,7 [63,1; 69,9]	70,2 [69,3; 71,7]
	5	-	60,6 [56,4; 63,8] <sup>#, @</sup>	57,2 [56,7; 59,3] <sup>#, ##, @</sup>
	7-9	-	63,7 [63,1; 65,8] <sup>1, &lt;&lt;, &lt;</sup>	-
Креатинин, ммоль/л	1	59 [43; 81]	92 [88; 100] <sup>&amp;&amp;</sup>	92 [84; 119] <sup>%%</sup>
	3	52 [42; 75]	119 [93; 131] <sup>&amp;&amp;&amp;, **</sup>	58 [49; 74] <sup>\$\$\$; **</sup>
	5	-	133 [97; 151] <sup>##, @@</sup>	184 [181; 197] <sup>\$\$\$; ###, @@@</sup>
	7-9	-	89 [85; 96] <sup>&lt;&lt;&lt;, &lt;&lt;&lt;&lt;</sup>	-
Мочевина, мкмоль/л	1	7,1 [6,1; 8,9]	7,1 [5,3; 8,1]	7,5 [4,2; 9,7]
	3	7,2 [6,8; 9,2]	13,7 [9,8; 16,9] <sup>&amp;&amp;, **</sup>	10,8 [9,3; 20,2] <sup>%%, \$\$, *</sup>
	5	-	9,8 [9,3; 10,4] <sup>#, @</sup>	42,2 [12,7; 46,2] <sup>\$\$\$; ###, @@@</sup>
	7-9	-	8,1 [7,3; 9,5] <sup>&lt;&lt;&lt;, &lt;</sup>	-
Аммиак, мкмоль/л	1	88 [80; 109]	129 [99; 130] <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	176 [155; 188] <sup>%%%, \$\$</sup>
	3	68 [60; 71] <sup>*</sup>	131 [94; 144] <sup>&amp;&amp;&amp;, &lt;</sup>	187 [125; 196] <sup>%%%, \$\$, *</sup>
	5	-	124 [89; 133] <sup>@</sup>	202 [189; 248] <sup>\$\$\$; ##, @</sup>
	7-9	-	74 [72; 100] <sup>!!!, &lt;&lt;&lt;, &lt;&lt;&lt;&lt;</sup>	-

Продолжение таблицы 59

Показатель	Сутки	Группа пациентов		
		II-a, n = 26	II-b, n = 30	II-c, n = 10
Венозная кровь				
Альбумин, г/л	1	-	51,2 [48,9; 52,2]	49,6 [43,8; 51,2]
	3	-	44,5 [41,2; 50,5] <sup>*</sup>	40,2 [37,2; 43,3] <sup>*,*</sup>
	5	-	46,5 [44,2; 48,5] <sup>#</sup>	36,9 [30,5; 41,2] <sup>\$\$,##,@@</sup>
	7-9	-	42,4 [41,1; 47,5] <sup>!,«,□</sup>	-

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между II-a и II-b подгруппой & —  $p \leq 0,05$ , && —  $p \leq 0,01$ , &&& —  $p \leq 0,001$ ; между II-a и II-c подгруппой % —  $p \leq 0,05$ , %% —  $p \leq 0,01$ , %%% —  $p \leq 0,001$ ; между II-b и II-c подгруппой \$ —  $p \leq 0,05$ , \$\$ —  $p \leq 0,01$ , \$\$\$ —  $p \leq 0,001$ . Внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона между 1-и и 3-и сутками \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,01$ ; между 1-и и 5-и сутками # —  $p \leq 0,05$ , ## —  $p \leq 0,01$ , ### —  $p \leq 0,001$ ; между 1-и и 7-9-и сутками ! —  $p \leq 0,05$ , !! —  $p \leq 0,01$ , !!! —  $p \leq 0,001$ ; между 3-и и 5-и сутками @ —  $p \leq 0,05$ , @@ —  $p \leq 0,01$ ; между 3-и и 7-9-и сутками « —  $p \leq 0,05$ , «« —  $p \leq 0,01$ , ««« —  $p \leq 0,001$ ; между 5-и и 7-9-и сутками □ —  $p \leq 0,05$ , □□ —  $p \leq 0,01$ , □□□ —  $p \leq 0,001$

К 5-м суткам у пациентов в подгруппе II-b в общем клиническом анализе крови сохранялся лейкоцитоз, уровень лимфоцитов в пределах 15,7 [14,1; 17,3]%. В подгруппе II-c в общем клиническом анализе крови диагностировали сдвиг лейкоцитарной формулы влево по причине формирования осложнений.

К 7-9-м суткам во II-b подгруппе наблюдали постепенную стабилизацию показателей общего клинического анализа крови и общего анализа мочи на фоне лечения.

По данным биохимического общетерапевтического анализа крови во II-b подгруппе в 1-е сутки диагностировали повышение уровня АЛТ до 89,0 [52,8; 128,4] Ед/л и АСТ до 159,1 [88,3; 220,7] Ед/л, во II-c подгруппе — значительное повышение АЛТ до 147,9 [91,5; 149,8] Ед/л и АСТ до 400,0 [87,3; 401,7] Ед/л (Таблица 59).

К 3-м суткам во II-b подгруппе уровень АЛТ в сравнении с 1-и сутками вырос на 46,3% и составил 130,2 [51,1; 210,1] Ед/л ( $p \leq 0,001$ ), АСТ оставался на прежнем уровне. У пациентов II-c подгруппы уровень АЛТ и АСТ в данный период существенно не изменился, показатели статистически значимо были выше, чем в двух других подгруппах.

К 5-м суткам во II-b подгруппе уровень АЛТ снизился на -29,8% и составил 91,3 [65,9; 110,7] Ед/л ( $p \leq 0,001$ ), АСТ снизился на -15,9% до 132,3 [84,2; 165,7] Ед/л ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении с 3-и сутками на фоне лечения.

У пациентов II-с подгруппы, наоборот, к 5-м суткам уровень АЛТ увеличился до 460,5 [217,5; 1451,8] Ед/л, на 211,3% ( $p \leq 0,001$ ), АСТ до 490,1 [281,3; 3167,2] Ед/л, на 22,5% ( $p \leq 0,001$ ), уровень мочевины в крови увеличился до 42,2 [12,7; 46,2] мкмоль/л, на 462,6% ( $p \leq 0,001$ ), уровень креатинина — до 184 [181; 197] мкмоль/л, на 100 % ( $p \leq 0,001$ ), в сравнении с 1-и сутками наблюдения.

Уровень альбумина в крови снизился статистически значимо в сравнении с 1-и сутками во II-в группе к 7–9-м суткам до 42,4 [41,1; 47,5] г/л на -17,2% ( $p \leq 0,05$ ), во II-с группе к 5-м суткам — до 36,9 [30,5; 41,2] г/л на -25,6% ( $p \leq 0,01$ ).

Во II-в и II-с подгруппах было установлено повышение уровня свободного аммиака в капиллярной крови, при этом данный показатель во II-с группе был статистически значимо выше в 1-е, 3-и и 5-е сутки, чем в других подгруппах, и достиг максимального значения к 5-м суткам — до 202 [189; 248] мкмоль/л ( $p \leq 0,001$ ).

Во II-в подгруппе биохимические показатели к 7–9 суткам постепенно стабилизировались.

Повышение уровня аммиака у пациентов II группы имело прямую связь с повышением уровня лактата в капиллярной крови ( $r_{x,y} = 0,51$ ,  $p = 0,004$ ).

Признаки поражения печени у пациентов с делирием подтверждались изменениями по данным УЗИ органов брюшной полости (Таблица 60).

Таблица 60 — Сравнительная оценка выраженности УЗИ признаков поражения печени у пациентов с разным вариантом течения делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, n=25

Признаки	Группа пациентов					
	II-а, n=5		II-в, n=10		II-с, n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалия	-	-	1	30,0	10	100,0*
Гепатоспленомегалия	-	-	1	30,0	10	100,0*
Расширение воротной вены >13 мм	-	-	-	20,0	6	60,0
Диффузные изменения печени	-	-	7	70,0	10	100,0

Примечание: внутригрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$ , с уровнем значимости \* —  $p < 0,05$

У пациентов II-с подгруппы чаще встречались признаки гепатомегалии в 10 (100%,  $\chi^2 = 5,19$ ,  $p = 0,02$ ) случаях и гепатоспленомегалии в 10 (100%,  $\chi^2 = 5,19$ ,  $p = 0,02$ ) случаях, расширение воротной вены больше 13 мм — в 6 (60%) случаях. Данные

изменения свидетельствовали о формировании у пациентов II-с подгруппы в 60% случаев на фоне систематической наркотизации неverified гепатита с симптомом портальной гипертензии.

Во II-в подгруппе в период 1-х, 3-х и 7-х суток было установлено повышение уровня провоспалительного цитокина (ИЛ-6), характеризующего системную воспалительную реакцию организма, с максимальным повышением его в период 3-х суток до 24,6 [6,2; 76,1] пг/л, а к 7-м суткам диагностировали снижение ИЛ-6 на 9,3% в сравнении с 1-и сутками до 19,5 [7,2; 20,4] пг/л (Таблица 61).

Таблица 61 — Изменения уровня ИЛ-6, С-реактивного белка, белка S100 у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], n = 20

Показатель	Группа контроля	Сутки	II-в подгруппа
ИЛ-6, пг/л	0,8 [0,1; 4,8]	1	21,5 [8,2; 50,6] $p^k = 0,5 \times 10^{-9}$
		3	24,6 [6,2; 76,1] $p_{1,3} = 0,02, p^k = 0,4 \times 10^{-9}$
		7	19,5 [7,2; 20,4] $p^k = 0,2 \times 10^{-9}, p_{1,7} = 0,03, p_{3,7} = 0,003$
СРБ, мг/л	1,7 [0,5; 2,2]	1	19,7 [17,6; 29,9] $p^k = 0,3 \times 10^{-7}$
		3	36,3 [9,9; 95,6] $p_{1,3} = 0,004, p^k = 0,2 \times 10^{-9}$
		7	17,5 [9,4; 18,4] $p_{1,7} = 0,02, p_{3,7} = 0,0005, p^k = 0,4 \times 10^{-7}$
S-100, нг/л	7,6 [7,1; 10,8]	1	29,7 [20,6; 39,9] $p^k = 0,3 \times 10^{-5}$
		3	37,2 [19,9; 43,8] $p_{1,3} = 0,002, p^k = 0,2 \times 10^{-7}$
		7	21,1 [19,7; 25,8] $p_{1,7} = 0,01, p_{3,7} = 0,001, p^k = 0,1 \times 10^{-6}$

Примечание: внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона —  $p_{1,3}$ ;  $p_{1,7}$ ;  $p_{3,7}$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни с группой контроля —  $p^k$ .

В данный временной период провоспалительный цитокин — ИЛ-6 стимулировал синтез С-реактивного белка, концентрация которого в крови достигла максимального своего значения в данной группе к 3-м суткам до 36,3 [9,9; 95,6] мг/л ( $p=0,004$ ), а к 7-м суткам его уровень снизился до 17,5 [9,4; 18,4] мг/л на 11,2 % ( $p=0,02$ ) в сравнении с 1-и сутками наблюдения. В 1-е и 3-е сутки делирия уровень аутоантител к S-100 был значимо выше во II-в группе в сравнении с группой контроля. К 7-м суткам данный показатель уменьшился до 21,1 [19,7; 25,8] нг/л на 28,9% ( $p=0,01$ ) в сравнении с 1-и сутками наблюдения.

### 5.3 Динамика изменений показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненном интоксикационным делирием

Нарушений газового состава и КОС крови во II-а подгруппе в течение всего периода наблюдения не диагностировали (Таблица 62).

В период 1-х суток у пациентов II-б подгруппы и II-с подгруппы отмечали изменения газового состава и КОС крови. В данных подгруппах диагностировали респираторный алкалоз с повышением рН артериальной крови во II-б подгруппе до 7,46 [7,45; 7,46], II-с подгруппе до 7,44 [7,44; 7,46]. Низкое значение  $p\text{aCO}_2$  во II-б подгруппе, равное 30,1 [26,1; 31,6], и во II-с подгруппе, равное 30,9 [25,2; 32,1] мм рт. ст., свидетельствовало о гипокапнии, сформированной в результате гипервентиляции с повышением ЧД до 24 [22; 24] в мин. При этом  $p\text{aO}_2$  оставалось в пределах 101,2 [100,5; 102,4] во II-б подгруппе и 101,4 [90,4; 104,3] мм рт. ст. во II-с подгруппе.

Таблица 62 — Изменения газов крови и КОС у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов		
		II-а, n = 26	II-б, n = 30	II-с, n = 10
Артериальная кровь				
рН 7,41 [7,31; 7,44]	1	7,41 [7,31; 7,42]	7,46 [7,45; 7,46] <sup>δ,&amp;</sup>	7,44 [7,44; 7,46] <sup>α,%</sup>
	3	7,41 [7,32; 7,43]	7,42 [7,31; 7,43] <sup>*</sup>	7,42 [7,31; 7,43] <sup>α</sup>
	5	-	7,41 [7,31; 7,43] <sup>#</sup>	7,21 [7,15; 7,24] <sup>αα, \$\$\$, ###, @@@</sup>
	7-9	-	7,40 [7,31; 7,40] <sup>!</sup>	-
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст. 94,5 [91,2; 97,8]	1	99,9[98,9;101,5]	101,2 [100,5; 102,4] <sup>δ</sup>	101,4 [90,4; 104,3] <sup>α</sup>
	3	94,7 [90,9; 99,5]	101,1 [100,0; 102,3] <sup>δ,&amp;</sup>	99,5 [95,4; 101,5] <sup>α,%</sup>
	5	-	101,7 [100,3;102,9] <sup>δ</sup>	60,4 [58,9; 62,7] αα, \$\$\$, ###, @@@
	7-9	-	96,2 [95,6; 98,1] <sup>!, «, □</sup>	-
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст. 35,6 [32,2; 37,8]	1	34,2 [32,5; 36,9]	30,1 [26,1; 31,6] <sup>δδ,&amp;&amp;</sup>	30,9 [25,2; 32,1] <sup>αα,%%</sup>
	3	36,7 [34,2; 37,4]	30,3 [27,2; 31,8] <sup>δδ,&amp;&amp;</sup>	31,9 [29,2; 32,4] <sup>αα,%%</sup>
	5	-	30,1 [30,1; 34,7] <sup>δδ</sup>	42,8 [40,7; 44,9] <sup>αα, \$\$\$, ###, @@@</sup>
	7-9	-	36,7 [32,5; 38,4] <sup>!, «, □</sup>	-

Продолжение таблицы 62

Показатель/значение в группе контроля	Су-тки	Группа пациентов		
		II-a, n = 26	II-b, n = 30	II-c, n = 10
Артериальная кровь				
SO <sub>2</sub> , % 97 [97; 98]	1	97,6 [96,4; 98,1]	97,0 [96,2; 97,8]	97,6 [96,4; 98,9]
	3	97,7 [97,1; 98,4]	98,1 [97,7; 99,1]	97,2 [96,2; 98,3]
	5	-	98,2 [97,0; 98,4]	89,1 [80,1; 93,3] <sup>aaa,\$\$\$,###,@@@</sup>
	7-9	-	98,2 [97,0; 98,4]	-
Капиллярная кровь				
Лактат, ммоль/л 1,3 [1,1; 1,5]	1	2,3 [1,9; 2,8] <sup>£</sup>	3,8 [3,1; 4,5] <sup>δδδ,&amp;&amp;</sup>	3,6 [3,4; 5,1] <sup>aaa,%%%</sup>
	3	1,6 [1,1; 2,1] <sup>*</sup>	4,3 [3,6; 5,1] <sup>δδδ,&amp;&amp;&amp;.*</sup>	3,9 [3,2; 4,7] <sup>aaa,%%%, \$</sup>
	5	-	4,1 [3,0; 4,4] <sup>δδδ,#</sup>	5,7 [4,1; 6,9] <sup>aaa,\$\$\$,###,@@@</sup>
	7-9	-	1,5 [1,1; 1,9] <sup>!!!,«««,□□□</sup>	-

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и II-a подгруппой <sup>£</sup> —  $p \leq 0,05$ ; между группой контроля и II-b подгруппой <sup>δ</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>δδ</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>δδδ</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между группой контроля и II-c подгруппой <sup>a</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>aa</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>aaa</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между II-a и II-b подгруппой <sup>&</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>&&</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>&&&</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между II-a и II-c подгруппой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>%%%</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между II-b и II-c подгруппой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\$\$</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\$\$\$</sup> —  $p \leq 0,001$ . Внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона между 1-и и 3-и сутками <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между 1-и и 5-и сутками <sup>#</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>##</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>###</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между 1-и и 7-9-и сутками <sup>!</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>!!</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>!!!</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между 3-и и 5-и сутками <sup>@</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>@@</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>@@@</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между 3-и и 7-9-и сутками <sup>“</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>““</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>“““</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между 5-и и 7-9-и сутками <sup>□</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>□□</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>□□□</sup> —  $p \leq 0,001$

В период первых суток диагностировали смешанные нарушения КОС, повышение лактата в капиллярной крови: во II-b подгруппе — до 3,8 [3,1; 4,5], во II-c — до 3,6 [3,4; 5,1] ммоль/л, что указывало на нарушение состояния метаболических процессов в тканях. Показатели в обеих группах статистически значимо отличались от II-a подгруппы и группы контроля.

Изменения газового состава и КОС крови во II-b и II-c подгруппах наблюдали на фоне выраженного психомоторного возбуждения и изменений гемодинамических показателей. Диагностировали тахикардию в обеих группах — до 122,2 [119,1; 124,2] уд./мин, во II-c группе — до 118 [114; 119] уд./мин, повышение систолического АД —

до 152,7 [140,1; 153,9] мм рт. ст. и повышение общего балла по шкале RASS — до 2,7 [2,5; 3,2] балла (Таблица 57).

В период третьих суток на фоне проводимой комплексной терапии во II-b и II-c подгруппах диагностировали восстановление значения рН артериальной крови — до 7,42 [7,31; 7,43] ( $p \leq 0,001$ ). Однако диагностировали повышение уровня лактата в капиллярной крови во II-b подгруппе до 4,3 [3,6; 5,1] ммоль/л, что на 13,1% ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с 1-и сутками. В данный период уровень лактата в капиллярной крови у пациентов II-b подгруппы был выше, чем во II-a и II-c подгруппах.

К 5-м суткам во II-b подгруппе уровень лактата в капиллярной крови оставался в пределах 4,1 [3,0; 4,4] ммоль/л без статистически значимого отличия от показателя в 3-и сутки наблюдения. В свою очередь, во II-c подгруппе изменения КОС свидетельствовали о переходе в состояние декомпенсации. Так, у пациентов диагностировали признаки острой дыхательной недостаточности, проявляющиеся снижением рНа до 7,21 [7,15; 7,24],  $paO_2$  до 60,4 [58,9; 62,7] мм рт. ст. ( $p \leq 0,001$ ), повышением  $paCO_2$  до 42,8 [40,7; 44,9] мм рт. ст. ( $p \leq 0,001$ ). Метаболические нарушения в тканях подтверждались высоким значением уровня лактата в капиллярной крови до 5,7 [4,1; 6,9] ммоль/л ( $p \leq 0,001$ ) и сопровождалась повышением цитолитических ферментов, мочевины, креатинина и аммиака в крови (Таблица 59). По причине развития гипоксии диагностировали угнетение сознания до уровня комы с 5–6-х суток.

Во II-b подгруппе к 7–9-м суткам отмечали постепенную стабилизацию гемодинамических показателей, показателей внешнего дыхания и КОС, уменьшение уровня лактата в крови — до 1,5 [1,1; 1,9] ммоль/л ( $p \leq 0,001$ ).

#### **5.4 Показатели системы транспорта кислорода и центральной гемодинамики у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием**

Во II-a подгруппе существенных изменений показателей системы транспорта кислорода не диагностировали (Таблица 63, Таблица 64).

В период 1-х суток у пациентов II-b и II-c подгрупп наблюдали повышение ПНД (по данным биоимпедансометрии): во II-b подгруппе — до 34,4 [29,7; 49,3] у.е. и во II-c подгруппе — до 33,1 [31,9; 36,2] у.е., повышение КР: во II-b подгруппе — до 124,3 [111,2; 129,1]%, во II-c — до 125,5 [109,6; 127,3]%, повышение СИ: во II-b подгруппе — до 4,2 [3,9; 4,4] л×мин<sup>-1</sup>/м<sup>2</sup> и во II-c подгруппе — до 4,5 [4,0; 4,8] л×мин<sup>-1</sup>/м<sup>2</sup>.

Таблица 63 — Изменения показателей объемного компонента транспорта кислорода у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов, n=45		
		II-a, n = 10	II-b, n = 25	II-c, n = 10
СИ, л × мин <sup>-1</sup> /м <sup>2</sup> 2,9 [2,4; 3,1]	1	3,1 [2,7; 3,4] <sup>‡</sup>	4,2 [3,9; 4,4] <sup>δδ, &amp;&amp;</sup>	4,5 [4,0; 4,8] <sup>αα, %%</sup>
	3	2,8 [2,7; 3,1] <sup>*</sup>	4,7 [4,3; 4,8] <sup>δδ, &amp;&amp;, *</sup>	4,3 [3,2; 4,2] <sup>αα, %%, \$</sup>
	5	-	4,6 [3,6; 4,8] <sup>δδ, #</sup>	1,8 [1,5; 2,0] <sup>ααα, \$\$\$, ###, @@@</sup>
	7-9	-	3,5 [3,4; 4,1] <sup>δ, !, «, □</sup>	-
УИ, мл/м <sup>2</sup> 39,7 [37,6; 42,8]	1	42,2 [40,1; 43,5] <sup>‡</sup>	43,2 [39,2; 46,2] <sup>δδ, &amp;&amp;</sup>	42,1 [40,9; 44,3] <sup>αα, %%</sup>
	3	38,3 [33,1; 39,3] <sup>*</sup>	47,7 [46,9; 50,3] <sup>δδ, &amp;&amp;, *</sup>	45,7 [38,1; 46,8] <sup>αα, %%, \$</sup>
	5	-	47,5 [45,0; 48,8] <sup>δδ, #</sup>	20,6 [19,2; 25,6] ααα, \$\$\$, ###, @@@
	7-9	-	41,3 [40,4; 44,2] <sup>δ, !, «, □</sup>	-
ОПСС, кПа × (л/мин) <sup>-1</sup> 28,5 [27,8; 31,1]	1	30,5 [29,2; 31,1] <sup>‡</sup>	25,6 [21,8; 27,0] <sup>δδ, &amp;&amp;</sup>	24,8 [22,3; 29,6] <sup>αα, %%</sup>
	3	28,9 [22,8; 30,5] <sup>*</sup>	23,2 [20,1; 26,8] <sup>δδ, &amp;&amp;, *</sup>	24,9 [21,3; 27,3] <sup>αα, %%, \$</sup>
	5	-	24,3 [23,7; 26,6] <sup>δδ, #</sup>	36,8 [35,4; 47,7] ααα, \$\$\$, ###, @@@
	7-9	-	28,0 [27,5; 29,4] <sup>δ, !, «, □</sup>	-
DO <sub>2</sub> , мл/(мин × м <sup>2</sup> ) 530,3 [527,4; 551,1]	1	542,7 [520,0; 569,1] <sup>‡</sup>	687,6 [644,6; 691,2] <sup>δδ, &amp;&amp;</sup>	675,7 [659,3; 686,4] <sup>αα, %%</sup>
	3	521,7 [511,0; 534,9] <sup>*</sup>	692,7 [631,4; 697,1] <sup>δδ, &amp;&amp;, *</sup>	674,1 [621,4; 695,2] <sup>αα, %%, \$</sup>
	5	-	690,7 [627,1; 694,9] <sup>δδ, #</sup>	233,1 [225,3; 242,7] ααα, \$\$\$, ###, @@@
	7-9	-	596,2 [580,1; 604,2] δ, !, «, □	-
КР, % 100 [90; 110]	1	110,1 [99,6; 110,9] <sup>‡</sup>	124,3 [111,2; 129,1] <sup>δδ, &amp;&amp;</sup>	125,5 [109,6; 127,3] <sup>αα, %%</sup>
	3	102,1 [100,2; 111,6] <sup>*</sup>	131,9 [106,4; 138,9] <sup>δδ, &amp;&amp;, *</sup>	119,9 [116,1; 124,6] <sup>αα, %%, \$</sup>
	5	-	134,6 [105,4; 139,9] <sup>δδ, #</sup>	88,9 [85,6; 89,6] ααα, \$\$\$, ###, @@@
	7-9	-	121,1 [110,6; 127,9] <sup>δ, !, «, □</sup>	-
ПНД, у.е. 21,3 [18,1; 22,7]	1	22,6 [21,5; 24,3] <sup>‡</sup>	34,4 [29,7; 49,3] <sup>δδ, &amp;&amp;</sup>	33,1 [31,9; 36,2] <sup>ααα, %%</sup>
	3	21,1 [19,4; 22,5] <sup>*</sup>	42,1 [35,9; 49,3] <sup>δδ, &amp;&amp;, \$, *</sup>	32,5 [30,7; 38,2] <sup>αα, %%</sup>
	5	-	43,1 [36,9; 51,3] <sup>δδ, #</sup>	12,1 [11,1; 12,3] ααα, \$\$\$, ###, @@@
	7-9	-	23,0 [22,7; 25,1] <sup>δ, !, «, □</sup>	-

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и II-a подгруппой <sup>‡</sup> — p ≤ 0,05; между группой контроля и II-b подгруппой <sup>δ</sup> — p ≤ 0,05, <sup>δδ</sup> — p ≤ 0,01, <sup>δδδ</sup> — p ≤ 0,001; между группой контроля и II-c подгруппой <sup>α</sup> — p ≤ 0,05, <sup>αα</sup> — p ≤ 0,01, <sup>ααα</sup> — p ≤ 0,001; между II-a и II-b подгруппой <sup>&</sup> — p ≤ 0,05, <sup>&&</sup> — p ≤ 0,01; между II-a и II-c подгруппой <sup>%</sup> — p ≤ 0,05, <sup>%%</sup> — p ≤ 0,01; между II-b и II-c подгруппой <sup>\$</sup> — p ≤ 0,05, <sup>\$\$</sup> — p ≤ 0,01, <sup>\$\$\$</sup> — p ≤ 0,001. Внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона между 1-и и 3-и сутками <sup>\*</sup> — p ≤ 0,05; между 1-и и 5-и сутками <sup>#</sup> — p ≤ 0,05, <sup>##</sup> — p ≤ 0,01, <sup>###</sup> — p ≤ 0,001; между 1-и и 7-9-и сутками <sup>!</sup> — p ≤ 0,05; между 3-и и 5-и сутками <sup>@</sup> — p ≤ 0,05, <sup>@@</sup> — p ≤ 0,01, <sup>@@@</sup> — p ≤ 0,001; между 3-и и 7-9-и сутками <sup>“</sup> — p ≤ 0,05, <sup>““</sup> — p ≤ 0,01; между 5-и и 7-9-и сутками <sup>□</sup> — p ≤ 0,05, <sup>□□</sup> — p ≤ 0,01, <sup>□□□</sup> — p ≤ 0,001

Таблица 64 — Изменения показателей тканевого компонента транспорта кислорода у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Су-тки	Группа пациентов, n=45		
		II-a, n = 10	II-b, n = 25	II-c, n = 10
VO <sub>2</sub> , мл/(мин × м <sup>2</sup> ) 148,8 [133; 163,8]	1	157,9 [150,0; 188,1] <sup>£</sup>	247,6 [220,1; 259,2] δδδ,&&&	245,9 [234,2; 274,6] ααα,%%%
	3	144,4 [134,0; 153,1] <sup>*</sup>	259,2 [213,3; 265,3] δδδ,&&&,*	244,5 [222,5; 258,2] ααα,%%%,\$
	5	-	255,3 [210,3; 262,1] <sup>δδ</sup> δδδ,&&&,#	90,9 [81,7; 100,2] ααα,\$\$\$,###, @@@
	7-9	-	207,1 [185,3; 210,2] δδ,!,"«α,□□	-
КИО <sub>2</sub> , мл/л 37,8 [37,4; 38,2]	1	26,3 [22,3; 28,6] <sup>£</sup>	28,4 [24,5; 29,5] <sup>δδ,&amp;</sup>	28,7 [24,1; 30,3] <sup>αα,%%</sup>
	3	35,4 [32,5; 36,2] <sup>*</sup>	26,2 [23,1; 27,9] <sup>δδ,&amp;&amp;,*</sup>	29,1 [24,1; 30,1] <sup>αα,%%,\$</sup>
	5	-	26,2 [22,8; 27,9] <sup>δδ,#</sup>	21,6 [20,0; 24,3] ααα,\$\$\$,###, @@@
	7-9	-	30,1 [28,1; 35,2] <sup>δδ,!,"«α,□□</sup>	-
КУО <sub>2</sub> , % 28,0 [26,9; 30,1]	1	29,4 [28,2; 31,1] <sup>£</sup>	35,8 [34,2; 37,5] <sup>δδ,&amp;&amp;</sup>	36,1 [35,6; 40,4] <sup>αα,%%</sup>
	3	27,6 [26,2; 28,7] <sup>*</sup>	37,5 [33,8; 38,7] <sup>δδ,&amp;&amp;,*</sup>	36,8 [35,1; 37,3] <sup>αα,%%,\$</sup>
	5	-	36,8 [33,2; 37,1] <sup>δδ,#</sup>	38,6 [36,2; 41,3] ααα,\$\$,##, @@@
	7-9	-	34,2 [31,1; 35,1] <sup>δδ,!,"«α,□□</sup>	-
avDO <sub>2</sub> , мл/л 52,9 [49,4; 56,4]	1	51,3 [48,7; 52,5]	23,6 [20,3; 25,4] <sup>δδδ,&amp;&amp;&amp;</sup>	23,1 [19,9; 27,8] <sup>ααα,%%%</sup>
	3	50,5 [42,8; 51,5]	21,1 [20,1; 23,3] <sup>δδδ,&amp;&amp;&amp;,*</sup>	22,7 [20,5; 28,2] <sup>ααα,%%%,\$</sup>
	5	-	22,7 [20,4; 34,5] <sup>δδδ,##</sup>	65,1 [60,7; 69,4] <sup>ααα,\$\$\$,###, @@@</sup>
	7-9	-	43,7 [42,0; 45,7] <sup>δδ,!,"</sup> ««□□□	-

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и II-a подгруппой <sup>£</sup> — p ≤ 0,05; между группой контроля и II-b подгруппой <sup>δ</sup> — p ≤ 0,05, <sup>δδ</sup> — p ≤ 0,01, <sup>δδδ</sup> — p ≤ 0,001; между группой контроля и II-c подгруппой <sup>α</sup> — p ≤ 0,05, <sup>αα</sup> — p ≤ 0,01, <sup>ααα</sup> — p ≤ 0,001; между II-a и II-b подгруппой <sup>&</sup> — p ≤ 0,05, <sup>&&</sup> — p ≤ 0,01; между II-a и II-c подгруппой <sup>%</sup> — p ≤ 0,05, <sup>%%</sup> — p ≤ 0,01; между II-b и II-c подгруппой <sup>\$</sup> — p ≤ 0,05, <sup>\$\$</sup> — p ≤ 0,01, <sup>\$\$\$</sup> — p ≤ 0,001. Внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона между 1-и и 3-и сутками <sup>\*</sup> — p ≤ 0,05; между 1-и и 5-и сутками <sup>#</sup> — p ≤ 0,05, <sup>##</sup> — p ≤ 0,01, <sup>###</sup> — p ≤ 0,001; между 1-и и 7–9-и сутками <sup>!</sup> — p ≤ 0,05; между 3-и и 5-и сутками <sup>@</sup> — p ≤ 0,05, <sup>@@</sup> — p ≤ 0,01, <sup>@@@</sup> — p ≤ 0,001; между 3-и и 7–9-и сутками <sup>“</sup> — p ≤ 0,05, <sup>““</sup> — p ≤ 0,01; между 5-и и 7–9-и сутками <sup>□</sup> — p ≤ 0,05, <sup>□□</sup> — p ≤ 0,01, <sup>□□□</sup> — p ≤ 0,001

В период 1-х суток делирия на фоне повышения значений СИ и УИ наблюдали увеличение доставки кислорода к тканям: во II-b подгруппе — до 687,6 [644,6; 691,2] мл/(мин × м<sup>2</sup>), во II-c подгруппе — до 675,7 [659,3; 686,4] мл/(мин × м<sup>2</sup>). В свою очередь, на фоне повышения VO<sub>2</sub> и DO<sub>2</sub> отмечали увеличение КУО<sub>2</sub> во II-b подгруппе — до 35,8 [34,2; 37,5]%, а во II-c подгруппе — до 36,1 [35,6; 40,4]%. Снижение коэффициента использования кислорода во II-b подгруппе — до 28,4 [24,5; 29,5] мл/л и во II-c подгруппе — до 28,7 [24,1; 30,3] мл/л было связано в первую очередь с высоким показателем минутного объема дыхания и повышением СИ.

В период 1-х суток формирование гипоксии тканей доказывали низким значением avDO<sub>2</sub> и гиперлактатемией во II-b и II-c подгруппах. О нарушении оксигенации свидетельствовало низкое значение раСО<sub>2</sub> во II-b и II-c подгруппах (Таблица 62).

К 3-м суткам на фоне усиления интенсивности симптомов интоксикационного делирия отмечали: во II-b подгруппе повышение VO<sub>2</sub> — до 259,2 [213,3; 265,3] мл/(мин × м<sup>2</sup>) (p≤0,001), снижение КИО<sub>2</sub> до 26,2 [23,1; 27,9] мл/л (p≤0,05). Во II-c подгруппе значения данных показателей не отличались от II-b подгруппы и имели статистически значимое отличие от показателей группы контроля и II-a подгруппы (Таблица 64).

К 5-м суткам во II-c подгруппе на фоне декомпенсации КОС диагностировали отрицательную динамику в виде статистически значимого выраженного снижения СИ до 1,8 [1,5; 2,0] л×мин<sup>-1</sup>/м<sup>2</sup> (p≤0,001), УИ до 20,6 [19,2; 25,6] мл/(м<sup>2</sup>) (p≤0,001), ОПСС до 36,8 [35,4; 47,7] Кпа × (л/мин)<sup>-1</sup> (p≤0,001), DO<sub>2</sub> до 233,1 [225,3; 242,7] мл/(мин × м<sup>2</sup>) (p≤0,001), КР до 88,9 [85,6; 89,6]% (p≤0,001), ПНД до 12,1 [11,1; 12,3] у.е. (p≤0,001), VO<sub>2</sub> до 90,9 [81,7; 100,2] мл/(мин × м<sup>2</sup>) (p≤0,001), КИО<sub>2</sub> до 21,6 [20,0; 24,3] мл/л (p≤0,001), повышения КУО<sub>2</sub> до 38,6 [36,2; 41,3]% (p≤0,01), что в значительной степени отличалось от II-a и II-b подгрупп и группы контроля. Уменьшение VO<sub>2</sub>, КИО<sub>2</sub>, повышение avDO<sub>2</sub> и КУО<sub>2</sub> во II-c подгруппе могло быть связано с формированием гипоксии и осложнений. В свою очередь, во II-b подгруппе показатели центральной гемодинамики свидетельствовали о сохраняющемся гиперкинетическом типе кровообращения, показатели объемного и тканевого компонента транспорта кислорода не отличались от 3-х суток и существенно отличались от группы контроля и II-a подгруппы.

К 7–9-м суткам во II-b подгруппе на фоне проводимой комплексной терапии диагностировали постепенную стабилизацию показателей центральной гемодинамики и показателей объемного и тканевого компонента транспорта кислорода. Так, к 7–9-м суткам наблюдения снизились: СИ на -23,9% ( $p \leq 0,05$ ),  $DO_2$  на -13,7% ( $p \leq 0,01$ ), ПНД на -46,6% ( $p \leq 0,001$ ), КР на -10,0% ( $p \leq 0,01$ ),  $VO_2$  на -16,3% ( $p \leq 0,01$ ); увеличились ОПСС на 15,2%, КИО<sub>2</sub> на 14,0% ( $p \leq 0,01$ ),  $avDO_2$  на 92,5% ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с 5-и сутками наблюдения.

### 5.5 Изменения показателей жидкостных секторов и водно-электролитного баланса организма при остром отравлении прекурсорами ГОМК, осложненном интоксикационным делирием

В 1-е сутки делирия на фоне выраженных метаболических нарушений гипердинамического режима кровообращения диагностировали изменения состояния жидкостных секторов по данным биоимпедансометрии (Таблица 65). Так, во всех группах в 1-е сутки преобладали внутриклеточная и внеклеточная дегидратация, статистически значимо более выраженная во II-c подгруппе.

Таблица 65 — Изменения показателей водно-электролитный баланса и состояния жидкостных секторов организма у пациентов с делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов		
		II-a, n = 10	II-b, n = 25	II-c, n = 10
ВнуКЖ, % 0,1 [0,1; 0,3]	1	-1,1 [-1,1; -3,1] <sup>£</sup>	-3,5 [-2,1; -6,3] <sup>δδδ, &amp;&amp;&amp;</sup>	-4,2 [-3,1; -7,2] <sup>ααα, %%, \$\$</sup>
	3	0,6 [0,2; 1,2] <sup>*</sup>	1,9 [-0,7; 3,9] <sup>δδδ, &amp;&amp;, ***</sup>	2,4 [2,2; 3,2] <sup>αα, %%, \$, ***</sup>
	5	-	1,5 [0,4; 1,9] <sup>δδ, ###</sup>	3,1 [2,8; 5,9] <sup>ααα, \$\$, ##, @</sup>
	7-9	-	0,4 [0,2; 1,1] <sup>!!!, ««, □</sup>	-
ВнеКЖ, % -0,8 [-0,2; -1,6]	1	-1,0 [-1,0; -2,2] <sup>£</sup>	-3,5 [-1,4; -6,2] <sup>δδδ, &amp;&amp;&amp;</sup>	-5,4 [-3,7; -6,8] <sup>ααα, %%, \$\$</sup>
	3	-0,7 [-0,2; -1,8] <sup>*</sup>	-2,7 [-2,0; -7,2] <sup>δδδ, &amp;&amp;&amp;, **</sup>	-3,5 [-3,0; -5,1] <sup>ααα, %%, %, \$\$, **</sup>
	5	-	-2,2 [-1,1; -3,5] <sup>δδ, ##</sup>	-3,3 [-3,0; -4,9] <sup>ααα, \$\$, ##</sup>
	7-9	-	-1,1 [-0,2; -2,2] <sup>!!!, ««, □</sup>	-
ООЖ, % 0,7 [-0,1; 1,3]	1	-1,2 [-0,2; -3,6] <sup>£</sup>	-2,9 [-1,5; -5,7] <sup>δδδ, &amp;&amp;&amp;</sup>	-2,1 [-1,9; -6,1] <sup>αα, %</sup>
	3	-0,5 [-0,4; -0,8] <sup>*</sup>	-4,8 [-2,5; -5,9] <sup>δδδ, &amp;&amp;&amp;, ***</sup>	-4,9 [-3,6; -8,1] <sup>ααα, %%, %, %, ***</sup>
	5	-	-1,9 [-0,5; -3,1] <sup>δδ, #, @ @ @</sup>	-9,2 [-4,6; -10,5] <sup>ααα, \$\$\$, ###, @ @ @</sup>
	7-9	-	0,6 [-0,4; 1,5] <sup>!!!, ««, □</sup>	-
K <sup>+</sup> , ммоль/л 4,1 [3,9; 4,2]	1	3,9 [3,5; 4,1]	3,2 [2,9; 3,7] <sup>δδ, &amp;</sup>	3,0 [2,8; 3,4] <sup>αα, %</sup>
	3	4,2 [3,9; 4,2]	3,7 [3,2; 3,9] <sup>δδ, &amp;, *</sup>	3,9 [3,2; 4,1] <sup>αα, %, *</sup>
	5	-	3,8 [3,3; 4,0] <sup>#</sup>	4,4 [4,1; 5,1] <sup>αα, \$, ##, @</sup>
	7-9	-	4,0 [3,3; 4,4] <sup>!!!, «</sup>	-

## Продолжение таблицы 65

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов		
		II-a, n = 10	II-b, n = 25	II-c, n = 10
Na <sup>+</sup> , ммоль/л 139 [135; 142]	1	138,7 [131,5; 140,3]	133,0 [132,1; 134,3] <sup>δδ,&amp;</sup>	132,7 [132,4; 139,1] <sup>αα,%</sup>
	3	141,1 [134,8; 142,6]	135,0 [133,0; 137,5] <sup>δδ,&amp;,*</sup>	130,1 [126,3; 135,5] <sup>αα,%%,\$,*</sup>
	5	-	138,7 [130,0; 139,7] <sup>#</sup>	129,4 [125,7; 131,1] <sup>αα,\$\$,##,@</sup>
	7-9	-	143,2 [137,0; 149,7] <sup>!!,&lt;</sup>	-
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л 101 [98; 105]	1	101,2 [96,7; 102,3] <sup>‡</sup>	93,4 [90,5; 94,9] <sup>δδ,&amp;</sup>	91,8 [90,1; 101,1] <sup>αα,%</sup>
	3	109,0 [101,1; 110,8] <sup>*</sup>	95,7 [93,9; 96,3] <sup>δδ,&amp;&amp;,*</sup>	90,9 [90,7; 93,9] <sup>αα,%%,\$\$,*</sup>
	5	-	98,1 [95,7; 100,3] <sup>δ,#</sup>	88,7 [80,1; 92,1] <sup>αα,\$\$,##,@</sup>
	7-9	-	111,1 [100,7; 112,8] <sup>!!,&lt;□</sup>	-
Осм. плазмы, мОсм/л 288 [285; 292]	1	281 [271; 283] <sup>‡</sup>	278 [272; 284] <sup>δδ,&amp;</sup>	274 [271; 282] <sup>αα,%,\$</sup>
	3	288 [284; 292] <sup>*</sup>	281 [279; 283] <sup>δδ,&amp;,*</sup>	272 [266; 274] <sup>αα,%%,\$,*</sup>
	5	-	284 [281; 287] <sup>#</sup>	270 [242; 277] <sup>αα,\$\$,##,@</sup>
	7-9	-	285 [281; 291] <sup>!!</sup>	-

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и II-a подгруппой <sup>‡</sup> —  $p \leq 0,05$ ; между группой контроля и II-b подгруппой <sup>δ</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>δδ</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>δδδ</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между группой контроля и II-c подгруппой <sup>α</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>αα</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>ααα</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между II-a и II-b подгруппой <sup>&</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>&&</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между II-a и II-c подгруппой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между II-b и II-c подгруппой <sup>\$</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\$\$</sup> —  $p \leq 0,01$ . Внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона между 1-и и 3-и сутками <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\*\*\*</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между 1-и и 5-и сутками <sup>#</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>##</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>###</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между 1-и и 7–9-и сутками <sup>!</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>!!</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>!!!</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между 3-и и 5-и сутками <sup>@</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>@@</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между 3-и и 7–9-и сутками <sup><</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup><<</sup> —  $p \leq 0,01$ ; между 5-и и 7–9-и сутками <sup>□</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>□□</sup> —  $p \leq 0,01$

Следует указать, что гипонатриемия, гипокалиемия и гипохлоремия были выражены у пациентов II-b и II-c подгрупп. В II-a подгруппе показатели не отличались от контрольной группы. У пациентов II-b и II-c подгруппы клинически обращали на себя внимание сухость кожных покровов, особенно в подмышечных и паховых областях, сухость языка, тахикардия, тахипноэ, угнетение перистальтики кишечника в первые сутки делирия с парезом кишки и, как следствие, выработкой «эндотоксина» в результате задержки пассажа кишечного содержимого. Дисбаланс водных секторов и общую дегидратацию организма в результате гипертонуса симпатической нервной системы связывали с указанными нарушениями.

В период до 3-х суток во II-а подгруппе показатели, отражающие состояние жидкостных секторов организма и электролитного баланса, не отличались от контрольной группы.

К 3-м суткам, на пике выраженности психотического состояния при низком осмотическом давлении плазмы, на фоне низкого уровня  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Сохранялась внеклеточная дегидратация и относительная внутриклеточная гипергидратация у пациентов II-б и II-с подгрупп. В клинической картине наблюдали психомоторное возбуждение и соматовегетативные расстройства в виде гипертермии, тахипноэ, тахикардии и гипергидроза, которые, вероятно, стали причиной как общей дегидратации организма, так и перераспределения клеточной жидкости во внеклеточный сектор. Следует указать, что во II-с подгруппе уровень ВнутКЖ увеличился до 2,4 [2,2; 3,2]% ( $p \leq 0,001$ ), ВнеКЖ снизился до -3,5 [-3,0; -5,1]% ( $p \leq 0,001$ ), ООЖ — до -4,9 [-3,6; -8,1]% ( $p \leq 0,001$ ), осмолярность плазмы — до 272 [266; 274] мОсм/л ( $p \leq 0,001$ ), что статистически значимо более выражено, чем во II-а, II-б подгруппах и группе контроля.

К 5-м суткам во II-б подгруппе наблюдали повышение уровня электролитов крови:  $\text{K}^+$  до 3,8 [3,3; 4,0] ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ),  $\text{Cl}^-$  до 98,1 [95,7; 100,3] ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ),  $\text{Na}^+$  до 138,7 [130,0; 139,7] ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ). Сохранялась умеренная внеклеточная дегидратация с уровнем ВнеКЖ до -2,2 [-1,1; -3,5]% ( $p \leq 0,001$ ). Выраженность общей дегидратации уменьшилась до -1,9 [-0,5; -3,1]% ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с 3-и сутками. Во II-с подгруппе, наоборот, при осмолярности плазмы, равной 270 [242; 277] мОсм/л, диагностировали уменьшение объема внеклеточной жидкости до -3,3 [-3,0; -4,9]% ( $p \leq 0,01$ ) и общего объема жидкости до -9,2 [-4,6; -10,5]% ( $p \leq 0,001$ ), увеличение объема внутриклеточной жидкости до 3,1 [2,8; 5,9]% ( $p \leq 0,01$ ), снижение уровня  $\text{Na}^+$  до 129,4 [125,7; 131,1] ммоль/л ( $p \leq 0,01$ ) и  $\text{Cl}^-$  до 88,7 [80,1; 92,1] ммоль/л ( $p \leq 0,01$ ) в крови. Данные нарушения жидкостных секторов и водно-электролитного обмена сопровождались снижением АД, ЧСС, лактат-ацидозом, повышением уровня мочевины, аммиака и креатинина в крови, а также цитолитических ферментов в крови (Таблица 59) и свидетельствовали о формировании гипоксии, что подтверждалось также повышением  $\text{avDO}_2$ , снижением  $\text{paO}_2$ ,  $\text{КИO}_2$ ,  $\text{DO}_2$  и повышением  $\text{КУO}_2$  (Таблица 62 – Таблица 64).

Во II-б группе к 7–9-м суткам наблюдали восполнение объема ВнеКЖ до -1,1 [-0,2; -2,2]% ( $p \leq 0,001$ ). Объем ВнутКЖ, ООЖ, осмолярность плазмы, значения  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,

СГ в крови к 7-9-м суткам статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы.

## 5.6 Заключение к главе 5

Таким образом, на основании полученных данных было установлено, что интоксикационный делирий при остром отравлении прекурсорами ГОМК проявлялся в виде трех клинических синдромов: синдрома органического поражения головного мозга, включающего в себя признаки дезориентировки сознания, галлюцинаторно-бредового синдрома с психомоторным возбуждением вследствие избытка дофаминергической афферентации, и синдрома вегетативного дисбаланса. Чаще диагностировали делирий с выраженными метаболическими нарушениями.

В основе формирования делирия систематическая наркотизация прекурсорами ГОМК и резкая отмена их употребления были ведущими факторами, приводящими к нарушению баланса нейротрансмиттеров. Предделириозный период отличался от алкогольного делирия более кратковременным течением, в структуре наблюдали нейровегетативные нарушения и двигательную заторможенность, вследствие депримирующего влияния на ЦНС интермедиатов прекурсоров ГОМК.

Клиническая картина делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК имела схожие черты с алкогольным делирием, однако, отличалась отсутствием в структуре психотического синдрома выраженных бредовых переживаний, преобладанием комбинированных зрительных и слуховых обманов восприятия. Зрительные обманы восприятия отличались ярко окрашенными зрительными образами предметного содержания, в виде близких знакомых и незнакомых людей, устрашающего характера, сопровождающихся выраженным психомоторным возбуждением.

Делирий без выраженных метаболических нарушений протекал благоприятно, без осложнений и оканчивался постпсихотическим астеническим синдромом легкой степени выраженности.

Делирий с выраженными метаболическими нарушениями протекал пролонгированно, оканчивался формированием постпсихотического астенического синдрома умеренной и выраженной степени, без летальных исходов. Осложнения встречались в 30,1% случаев.

Делирий с тяжелыми метаболическими нарушениями осложнялся формированием полиорганной несостоятельности, нозокомиальной пневмонией, системным рабдомиолизом, в 70% случаев оканчивался летальным исходом вследствие полиорганной несостоятельности.

При изучении клинико-лабораторных показателей у пациентов с делирием и выраженными метаболическими нарушениями при остром отравлении прекурсорами ГОМК впервые сутки преобладали умеренный лейкоцитоз, увеличение содержания маркеров цитолиза, умеренная гипергликемия. Следует указать, что при интоксикационном делирии с тяжелыми метаболическими нарушениями, начиная с 3-х суток, диагностировали более выраженный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, лимфоцитопению, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, снижение относительной плотности мочи и появление следов белка в моче по причине развития осложнений. К 5-м суткам при данном варианте делирия диагностировали снижение концентрации альбумина в крови, что может свидетельствовать о последствиях нарушений энергетического обмена и преобладании катаболических процессов над анаболическими.

При всех вариантах интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК за весь период наблюдения диагностировали изменения концентрации свободного аммиака в капиллярной крови, при этом выраженное его повышение было отмечено у пациентов с делирием и выраженными метаболическими нарушениями и в группе пациентов с делирием и тяжелыми метаболическими нарушениями. Пик концентрации аммиака в крови у пациентов с делирием был отмечен в период максимальной выраженности психотической стадии делирия.

В период выраженной психотической симптоматики у пациентов с делирием отмечали смешанные нарушения КОС в виде респираторного алкалоза и метаболического лактат-ацидоза. В данный период диагностировали нарушения тканевого и объемного компонентов транспорта кислорода в виде повышения СИ, УИ,  $VO_2$ ,  $DO_2$ ,  $KUO_2$ , снижения  $KIO_2$  и низких значениях артериовенозной разницы по кислороду. Низкие значения  $avDO_2$ , лактат-ацидоз, снижение парциального давления  $CO_2$  в артериальной крови свидетельствовали о формировании гипоксии тканей. Наличие гиперкатехоламинемии подтверждалось высокими значениями СИ, УИ, ЧСС, АД и выраженными вегетативными нарушениями [34]. Кроме того, нейрогуморальные нарушения приводили к изменениям водно-электролитного баланса в виде сдвига осмоти-

чески активных ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . При делирии с выраженными метаболическими нарушениями стабилизация показателей центральной гемодинамики, КОС, объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода, водно-электролитного равновесия происходила на фоне уменьшения выраженности делириозного синдрома. У пациентов с делирием и тяжелыми метаболическими нарушениями осложнения были связаны с гипоксией, полиорганной несостоятельностью, проявляющейся снижением доставки кислорода к тканям, высокой артериовенозной разницей по кислороду и метаболическим лактат-ацидозом.

## ГЛАВА 6 ТАНАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК

### 6.1 Танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК при летальном исходе на месте происшествия

На основании изучения 49 актов судебно-медицинской экспертизы погибших, обнаруженных на месте происшествия в результате острого отравления 4-оксобутановой кислотой (4-ОБК), чаще встречались лица мужского пола — в 39 (79,6%,  $\chi^2 = 34,3$ ,  $p = 0,0003$ ) случаях, медианный возраст которых составил — 31[30; 32] год. По данным судебно-химического исследования, концентрация 4-ОБК в артериальной крови у этих лиц находилась в пределах от 104,7 мг/л до 3361,1 мг/л, медианное значение — 195,2 [117,1; 343,4] мг/л. Необходимо отметить, что у погибших женского пола концентрация 4-ОБК в артериальной крови была на 83,7% выше и составляла 215,7 [195,1; 543,8] мг/л, чем у мужчин — 117,4 [86,4; 261,7] мг/л ( $p = 0,002$ ) (Таблица 66).

Таблица 66 — Характеристика погибших, обнаруженных на месте происшествия в результате острого отравления 4-ОБК (по данным СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»),  $n = 49$

Показатели	Значения	p
Мужчины, абс. (%)	39 (79,6)	<b>0,0006*</b>
Женщины, абс. (%)	10 (20,4)	
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	31 [30; 32]	-
Концентрация ГОМК в артериальной крови у погибших мужчин и женщин, мг/л, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	195,2 [117,1; 343,4]	-
Концентрация ГОМК в артериальной крови у погибших мужчин, мг/л, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	117,4 [86,4; 261,7]	<b>0,002<sup>#</sup></b>
Концентрация ГОМК в артериальной крови у погибших женщин, мг/л, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	215,7 [195,1; 543,8]	

Примечания: отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$  — p\* ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни — p<sup>#</sup>

Как следует из заключения судебно-медицинской экспертизы, погибших чаще всего обнаруживали в закрытых помещениях — в 32 (65,3%,  $p = 0,001$ ) случаях, реже на улице и территории парковой зоны и в других местах — в 17 (34,7%) случаев.

Следует указать на то, что в 24 (48,8%) случаях 4-ОБК определялась в печени и почках при концентрации токсиканта в артериальной крови у погибших свыше 300 мг/л.

По данным судебно-химического исследования в 37 (75,5%,  $p = 0,001$ ) случаях кроме 4-ОБК в биологических средах у погибших на месте происшествия обнаруживали и другие ПАВ или лекарственные препараты: этанол — 10 (27,2%), барбитураты — 8 (21,6%), метадон — 6 (16,2%), реже амфетамины — 5 (13,5%), кокаин 3 (8,1%) и метилксантиновый психостимулятор (теобрамин) — 3 (8,1%). Изолированно 4-ОБК встречалась в биологических средах погибших реже — в 12 (24,5%) случаях.

Наиболее высокая концентрация 4-ОБК в артериальной крови в 1-е сутки была установлена у погибших, в биологических средах которых наряду с 4-ОБК определяли амфетамин и метамфетамин — 343,4 [18,9; 728,7] мг/л, а наиболее низкая — при обнаружении вместе с этанолом — 71,2 [70,4; 100,1] ( $p = 0,001$ ) мг/л. Концентрация этанола в данных случаях составила — 2,0 [2,0; 2,3] г/л, в моче — 0 [0; 1] г/л.

У погибших на месте происшествия в результате острого отравления 4-ОБК сопутствующая фоновая и соматическая патология описывалась судебными экспертами в 16 (32,6%) случаях: в виде жировой дистрофии печени — в 7 (43,7%) случаях, реже токсической миокардиодистрофии — в 4 (25%) случаях, хронического панкреатита — в 2 (12,5%) случаях.

В данных анализируемых случаях были диагностированы макроскопические признаки острых отравлений 4-ОБК в виде увеличения массы сердца до 400 [330; 450] г (на 60,0% больше нормы) (Таблица 67).

Таблица 67 — Макроскопические признаки острых отравлений 4-ОБК у погибших на месте происшествия (по данным СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»), Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Признаки	Показатель нормы	Значение показателя	p
Масса сердца, г	250-270	400 [330; 450]	<b>0,1 × 10<sup>-4</sup></b>
Масса легких, г	685-1050	1331 [1095; 1672]	<b>0,2 × 10<sup>-4</sup></b>
Масса печени, г	1600	1846 [1550; 2200]	<b>0,001</b>
Масса почек, г	293-320	355 [350; 360]	<b>0,02</b>
Масса селезенки, г	150-180	255 [150; 280]	<b>0,001</b>
Сумма размеров поджелудочной железы, мм	до 28,5	22,0 [21,1; 22,8]	0,12
Сумма размеров селезенки, мм	до 25	23,0 [21,7; 27,2]	0,21

Примечания: p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

Также было установлено увеличение массы легких до 1331 [1095; 1672] г (выше нормальных значений на 94,3%), массы печени до 1846 [1550; 2200] г (выше нормы на

15,4%), массы селезенки до 255 [150; 280] г (выше нормы на 70,0%), массы почек до 355 [350; 360] г (выше нормы на 21,1%).

Была установлена прямая корреляционная связь между концентрацией 4-ОБК в артериальной крови и массой сердца ( $R_{x,y} = 0,44$ ,  $p = 0,03$ ), массой почек ( $R_{x,y} = 0,56$ ,  $p = 0,043$ ) и печени ( $R_{x,y} = 0,63$ ,  $p = 0,04$ ) у погибших на месте происшествия.

Микроскопические признаки острых отравлений 4-ОБК у погибших на месте происшествия представлены в таблице 68 и на рисунках 14–17. Среди микроскопических признаков преобладали: отек головного мозга и дистрофические изменения нейронов — в 97,9% случаев; острая эмфизема и отек легких — в 61,2% случаев; мелкоочаговый кардиосклероз, межочечный миокардит — в 61% случаев; очаговая паренхиматозная смешанная дистрофия печени — в 53,4% случаев; белковая дистрофия и очаговая фрагментация миокарда, гипотрофия и атрофия отдельных групп мышечных волокон — в 47,5% случаев; аутолитические изменения канальцевого эпителия в срезе почки — в 26,5% случаев; очаговый липоматоз стромы миокарда — в 16,3% случаев.

Таблица 68 — Микроскопические признаки острых отравлений 4-ОБК у погибших на месте происшествия (по данным СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»),  $n = 49$

Гистологические признаки	Частота встречаемости	
	абс.	%
Полнокровие и отек головного мозга	48	97,9
Жидкое состояние крови	34	69,7
Неравномерное кровенаполнение сосудов сердца и внутренних органов	33	67,3
Полнокровие сосудов головного мозга, легких, печени, поджелудочной железы, почек	31	62,6
Острая эмфизема и отек легких	30	61,2
Очаговая паренхиматозная смешанная дистрофия печени	26	53,4
Белковая дистрофия и очаговая фрагментация миокарда, гипотрофия и атрофия отдельных групп мышечных волокон	23	47,5
Мелкоочаговый кардиосклероз	18	26,5
Спазм интрамуральных артерий миокарда	14	28,5
Аутолитические изменения канальцевого эпителия в срезе почки	13	26,5
Очаговый липоматоз стромы миокарда	8	16,3

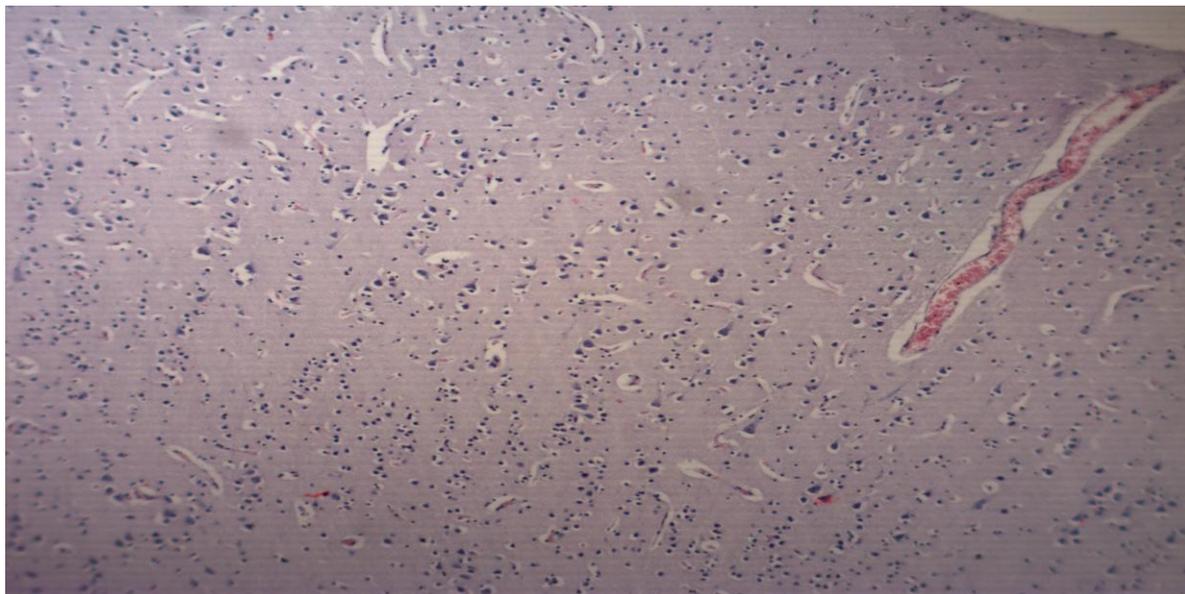


Рисунок 14 — Акт судебно-медицинского исследования трупа вследствие острого отравления 4-ОБК. Концентрация 4-ОБК в артериальной крови 2382,6 мг/л. Головной мозг. Окраска гематоксилин-эозином. Заключение: Дистрофические изменения нейронов. Сателлитоз, нейронофагия. Глиоз. Признаки отека головного мозга.

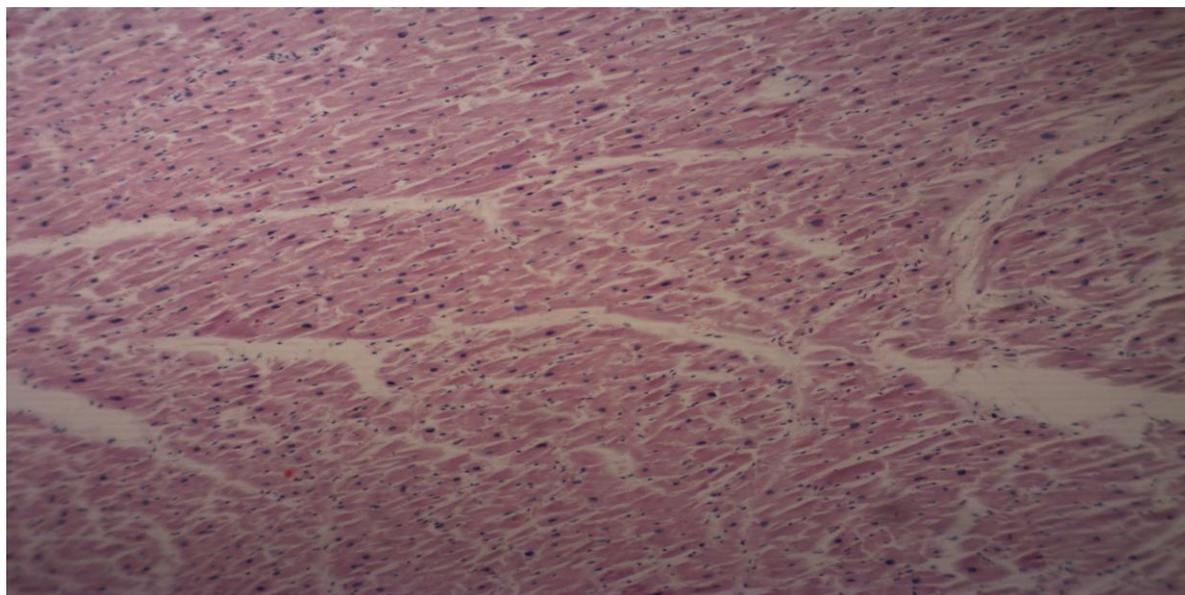


Рисунок 15 — Акт судебно-медицинского исследования трупа вследствие острого отравления 4-ОБК. Концентрация 4-ОБК в артериальной крови 2382,6 мг/л. Сердце. Окраска гематоксилин-эозином. Заключение: Мелкоочаговый кардиосклероз. Межуточный миокардит. Чередование кардиомиоцитов с признаками гипотрофии.

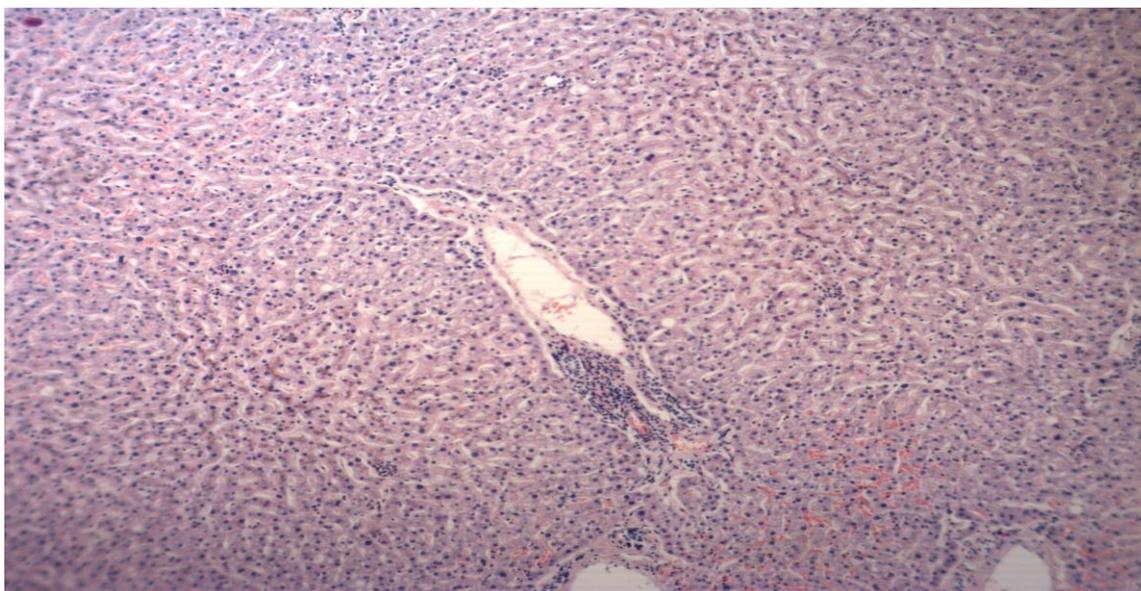


Рисунок 16 — Акт судебно-медицинского исследования трупа вследствие острого отравления 4-ОБК. Концентрация 4-ОБК в артериальной крови 2382,6 мг/л. Печень. Окраска гематоксилин-эозином. Заключение: Признаки слабовыраженного хронического гепатита. Очаговая паренхиматозная дистрофия печени.

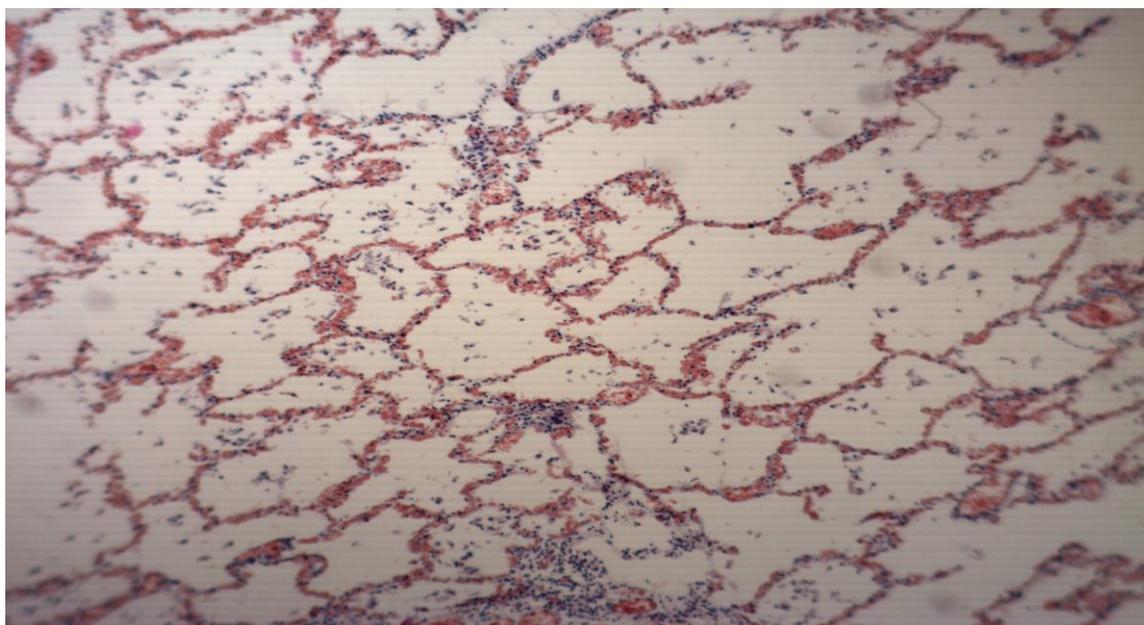


Рисунок 17 — Акт судебно-медицинского исследования трупа вследствие острого отравления 4-ОБК. Концентрация 4-ОБК в артериальной крови 2382,6 мг/л. Легкие. Окраска гематоксилин-эозином. Заключение: Эмфизема. Полнокровие сосудов межальвеолярных перегородок.

## 6.2 Танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК (госпитальная летальность)

В ходе изучения 12 летальных исходов вследствие острого отравления прекурсорами ГОМК в период пребывания пациентов в ЦОО ГБУ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе было установлено, что в течение 1-х суток данный исход был подтвержден в 5 (41,7%) случаях (V-b подгруппа), в период, превышающий сутки — в 7 (58,3%) случаях (V-c подгруппа). В данных подгруппах у большинства пациентов — в 9 (75%,  $p = 0,01$ ) случаях в биологических средах помимо ГОМК были обнаружены: в 5 (41,7%) случаях — этанол, в 3 (33,3%) случаях — метамфетамин и амфетамин, в 1 (8,3%) случае —  $\alpha$ -PVP. Концентрация этанола в крови составила 1,9 [1,7; 2,3] г/л. Пациенты в группах не отличались по возрасту (Таблица 69).

Таблица 69 — Клиническая характеристика острого отравления прекурсорами ГОМК с летальным исходом в зависимости от сроков наступления смерти по шкале APACHE II, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группа пациентов		p
	V-b подгруппа, n = 5	V-c подгруппа, n = 7	
Возраст, лет	32 [29; 36]	33 [31; 37]	0,57
САД, мм рт. ст.	55,5 [52,2; 60,7]	69,7 [68,2; 71,2]	<b>0,002</b>
ЧСС, уд./мин	45 [42; 47]	58 [53; 60]	<b>0,003</b>
ЧД, в мин	6 [6; 8]	12 [10; 12]	<b>0,004</b>
pHa	7,1 [6,9; 7,2]	7,4 [7,4; 7,4]	<b>0,002</b>
раО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	61,5 [60,5; 71,5]	72,4 [70,4; 74,3]	<b>0,001</b>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	120,0 [111,1; 132,3]	134,0 [132,0; 140,3]	<b>0,001</b>
K <sup>+</sup> , ммоль/л	2,1 [1,9; 3,4]	3,3 [3,1; 3,7]	<b>0,04</b>
Креатинин, мкмоль/л	137 [71; 137]	92 [84; 119]	<b>0,04</b>
Гематокрит, %	45,2 [30,5; 50,5]	39,0 [38,7; 41,1]	<b>0,002</b>
Общее количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	16,9 [4,3; 22,6]	10,7 [9,2; 12,7]	<b>0,006</b>
Шкала комы Глазго, балл	4 [4; 5]	13 [12; 14]	<b>0,0002</b>
Шкала APACHE II, балл	35 [33; 36]	4 [3; 4]	<b>0,6 × 10<sup>-5</sup></b>

Примечания: p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

Следует указать, что пациенты V-b подгруппы в 100% случаев поступали в ЦОО с острым отравлением прекурсорами ГОМК в крайне тяжелой степени вследствие угнетения сознания и выраженных метаболических расстройств. Пациенты V-b подгруппы доставлялись на госпитальный этап с угнетением сознания до уровня комы (по шкале комы Глазго — 4 [4; 5] балла), V-c подгруппы — с глубоким оглушени-

ем (по шкале комы Глазго — 13 [12; 14] баллов). Общий показатель по шкале АРАСНЕ II был выше у пациентов V-b подгруппы и составил 35 [33; 36] баллов ( $p = 0,6 \times 10^{-5}$ ).

В V-b подгруппе при поступлении диагностировали выраженное снижение парциального давления кислорода до 61,5 [60,5; 71,5] мм рт. ст. ( $p=0,001$ ), повышение парциального давления углекислого газа до 70,0 [68,0; 75,3] мм рт. ст. ( $p=0,0005$ ) в артериальной крови, высокую альвеолярно-артериальную разницу по кислороду, достигающую 209,3 [200,3; 219,7] мм рт. ст. ( $p = 0,2 \times 10^{-7}$ ) и снижение  $SaO_2$  до 70,3 [69,3; 72,2]% ( $p=0,0002$ ). Гипоксемия сопровождалась повышением уровня лактата в крови до 4,9 [4,1; 5,1] ммоль/л ( $p=0,001$ ) в сравнении с V-c подгруппой (Таблица 70).

Таблица 70 — Показатели газов крови и КОС артериальной крови при остром отравлении прекурсорами ГОМК с летальным исходом в зависимости от сроков наступления смерти, Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

Показатель	Группа пациентов		P
	V-b подгруппа, n = 5	V-c подгруппа, n = 7	
pHa	7,1 [6,9; 7,2]	7,4 [7,4; 7,4]	<b>0,002</b>
paO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	61,5 [60,5; 71,5]	72,4 [70,4; 74,3]	<b>0,001</b>
paCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	70,0 [68,0; 75,3]	43,8 [38,2; 44,8]	<b>0,0005</b>
SaO <sub>2</sub> , %	70,3 [69,3; 72,2]	96,1 [77,5; 97,1]	<b>0,0002</b>
NaCO <sub>3</sub> , ммоль/л	9,8 [9,2; 12,3]	26,9 [25,1; 27,3]	<b>0,3 × 10<sup>-4</sup></b>
BE-Вa, ммоль/л	-26,8 [-20,5; -28,8]	-1,8 [-1,3; -2,8]	<b>0,2 × 10<sup>-7</sup></b>
Лактат, ммоль/л	4,9 [4,1; 5,1]	2,2 [2,0; 2,4]	<b>0,001</b>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	120,0 [111,1; 132,3]	134,0 [132,0; 140,3]	<b>0,001</b>
K <sup>+</sup> , ммоль/л	2,1 [1,9; 3,4]	3,3 [3,1; 3,7]	<b>0,04</b>
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	106,1 [99,2; 107,7]	96,5 [96,1; 99,1]	0,23
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	0,9 [0,9; 1,1]	0,27
AaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	209,3 [200,3; 219,7]	24,3 [23,4; 67,6]	<b>0,2 × 10<sup>-7</sup></b>

Примечания: p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

В V-b подгруппе по сравнению с V-c подгруппой при поступлении наблюдали более выраженный лейкоцитоз до  $16,9 \times 10^9$ /л ( $p = 0,003$ ), повышение общего билирубина до 19,7 [9,8; 39,7] мкмоль/л ( $p = 0,005$ ), гипергликемию до 9,1 [3,6; 14,5] ммоль/л ( $p = 0,01$ ), повышение креатинина в крови до 137 [71; 137] мкмоль/л ( $p = 0,04$ ) и снижение общего белка в крови до 61,7 [60,8; 62,3] г/л ( $p = 0,03$ ). В V-c подгруппе диагностировали статистически значимое увеличение АСТ и АЛТ, мочевины, КФК, моноцитов в крови, уровня кетоновых тел, белка и уробилиногена в моче, а также сниже-

ние уровня лимфоцитов в крови в сравнении с V-b подгруппой. Характерным для пациентов данных подгрупп было преобладание повышения фермента АСТ над АЛТ. Коэффициент Ритиса в V-b подгруппе составил 4,1, в V-c подгруппе — 3,7 ( $p = 0,002$ ), что свидетельствовало о поражении миокарда (Таблица 71).

Таблица 71 — Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей при остром отравлении прекурсорами ГОМК с летальным исходом в зависимости от сроков наступления смерти, при поступлении в ЦОО, Ме [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

Показатель	Группа пациентов		p
	V-b подгруппа, n = 5	V-c подгруппа, n = 7	
Общий (клинический) анализ крови			
Нв, г/л	134,0 [112,0; 129,0]	135,0 [134,0; 139,8]	0,51
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,6 [3,9; 4,9]	4,1 [4,0; 4,4]	0,15
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	16,9 [4,3; 22,6]	10,7 [9,2; 12,7]	<b>0,006</b>
Нейтрофилы, %	75,2 [58,3; 85,5]	65,4 [63,0; 77,4]	<b>0,004</b>
Палочкоядерные, %	23,5 [18,0; 29,5]	1 [1; 1]	<b><math>0,2 \times 10^{-7}</math></b>
Сегментоядерные, %	48,0 [19,0; 77,3]	64,4 [62,0; 76,4]	<b>0,002</b>
Лимфоциты, %	16,5 [2,0; 29,4]	10,6 [6,4; 15,9]	<b>0,0007</b>
Моноциты, %	6,4 [3,0; 11,7]	11,7 [6,9; 12,0]	<b>0,001</b>
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	268,2 [59,0; 447,2]	249,2 [202,0; 255,3]	0,22
Незрелые гранулоциты, %	0,8 [0,1; 1,1]	-	-
СОЭ, мм/ч	30,0 [24,5; 34,0]	10,0 [10,0; 11,1]	<b>0,004</b>
Биохимический общетерапевтический анализ крови			
Билирубин общий, мкмоль/л	19,7 [9,8; 39,7]	9,7 [5,3; 21,4]	<b>0,005</b>
Глюкоза, ммоль/л	9,1 [3,6; 14,5]	8,5 [8,1; 9,8]	<b>0,01</b>
Белок крови, г/л	61,7 [60,8; 62,3]	70,0 [63,5; 71,3]	<b>0,03</b>
АЛТ, ЕД/л	43,4 [22,1; 64,4]	149,9 [91,5; 156,9]	<b>0,002</b>
АСТ, ЕД/л	180,5 [31,5; 329,2]	400,0 [87,3; 407,2]	<b>0,002</b>
Мочевина, ммоль/л	3,5 [1,3; 5,8]	5,5 [2,2; 5,7]	0,06
Креатинин, мкмоль/л	137 [71; 137]	92 [84; 119]	<b>0,04</b>
КФК, ЕД/л	113,0 [112,2; 156,3]	113,0 [112,2; 156,3]	<b><math>0,2 \times 10^{-4}</math></b>
Анализ мочи общий			
Плотность, г/л	1015 [1015; 1015]	1015 [1009; 1017]	0,12
Белок, г/л	-	0,2 [0,2; 1,5]	-
Кетоновые тела	5,0 [0,5; 5,2]	1,5 [0,8; 1,5]	<b>0,04</b>
pH	5,0 [5,0; 5,3]	6,0 [5,0; 6,5]	<b>0,04</b>
Лейкоциты, в п/зр	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,5]	0,71
Эритроциты, в п/зр	-	1,5 [0,5; 1,5]	-
Уробилиноген, мкмоль/л	-	64 [64; 21]	-

Примечания: p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

Аспирационную пневмонию в V-b подгруппе диагностировали в 4 (80%) случаях. Наличие в общем клиническом анализе крови у пациентов в данной подгруппе незрелых гранулоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ и лей-

коцитоз свидетельствовали об осложнениях течения острого отравления в виде развития аспирационной пневмонии на фоне иммунной недостаточности, на которую указывал низкий уровень лимфоцитов в крови до 16,5 [2,0; 29,4]% ( $p=0,0007$ ).

В период поступления у 5 (100%) пациентов V-b подгруппы диагностировали изменения параметров ЭКГ, проявляющиеся увеличением продолжительности интервала QT на фоне брадикардии и гипокалиемии. У пациентов подгруппы V-c данные нарушения встречались в 3 (42,8%) случаях из 7 человек. Кроме того, только в V-b подгруппе в 1 (20%) случае диагностировали нарушение реполяризации желудочков по типу ишемии в области боковой стенки и в 1 (20%) случае депрессию сегмента ST и желудочковую тахикардию по причине выраженных электролитных нарушений.

По данным УЗИ исследования при поступлении у пациентов в обеих подгруппах в 100% случаев диагностировали признаки токсического поражения печени и поджелудочной железы.

В динамике, в день наступления смерти у пациентов V-c подгруппы отмечали статистически значимое снижение концентрации гемоглобина, лимфоцитов, общего белка в крови, повышение лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, гипергликемию, повышение цитолитических ферментов, креатинина, мочевины и КФК в крови, увеличение количества кетонов в моче, по сравнению с 1-и сутками госпитализации. Следует указать, что АЛТ в данный период увеличилось в 3,1 раза ( $p=0,9 \times 10^{-4}$ ), АСТ в 1,2 раза ( $p=0,8 \times 10^{-4}$ ), креатинин в 2 раза ( $p=0,003$ ), мочевина в 7,6 раза ( $p=0,7 \times 10^{-4}$ ) по сравнению с 1-и сутками (Таблица 72).

Таблица 72 — Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей при остром отравлении прекурсорами ГОМК с летальным исходом в сроки более 1 суток, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Временной период, n = 7		p
	День поступления	День смерти	
Общий (клинический) анализ крови			
Нв, г/л	135,0 [134,0; 139,8]	114,0 [87,0; 118,8]	<b>0,02</b>
Эритроциты, ( $\times 10^{12}/л$ )	4,1 [4,0; 4,4]	3,3 [2,9; 3,8]	<b>0,003</b>
Лейкоциты, ( $\times 10^9/л$ )	10,7 [9,2; 12,7]	18,1 [9,2; 18,7]	<b>0,0005</b>
Нейтрофилы, %	65,4 [63,0; 77,4]	78,9 [72,0; 81,4]	<b>0,003</b>
Палочкоядерные, %	1 [1; 1]	6 [1; 6]	<b>0,002</b>

Продолжение таблицы 72

Показатель	Временной период, n = 7		p
	День поступления	День смерти	
Общий (клинический) анализ крови			
Сегментоядерные, %	64,4 [62,0; 76,4]	72,9 [70,1; 75,4]	<b>0,01</b>
Лимфоциты, %	10,6 [6,4; 15,9]	6,8 [6,0; 11,1]	<b>0,02</b>
Моноциты, %	11,7 [6,9; 12,0]	3,3 [1,5; 5,0]	<b>0,005</b>
Тромбоциты, ( $\times 10^9$ /л)	249,2 [202,0; 255,3]	358,9 [198,5; 379,0]	<b>0,004</b>
Незрелые гранулоциты, %	-	1,7 [1,2; 2,4]	-
СОЭ, мм/ч	10,0 [10,0; 11,1]	30,0 [29,7; 31,1]	<b>0,004</b>
Биохимический общетерапевтический анализ крови			
Билирубин общий, мкмоль/л	9,7 [5,3; 21,4]	10,0 [7,3; 10,4]	<b>0,001</b>
Глюкоза, ммоль/л	8,5 [8,1; 9,8]	9,1 [6,9; 16,8]	<b>0,01</b>
Белок крови, г/л	70,0 [63,5; 71,3]	57,2 [56,0; 59,3]	<b>0,003</b>
АЛТ, ЕД/л	149,9 [91,5; 156,9]	460,5 [217,5; 1451,8]	<b><math>0,9 \times 10^{-4}</math></b>
АСТ, ЕД/л	400,0 [87,3; 407,2]	490,1 [281,3; 3167,2]	<b><math>0,8 \times 10^{-4}</math></b>
Мочевина, ммоль/л	5,5 [2,2; 5,7]	42,2 [12,7; 46,2]	<b><math>0,7 \times 10^{-4}</math></b>
Креатинин, мкмоль/л	92 [84; 119]	184,0 [181,0; 197,7]	<b>0,003</b>
КФК, ЕД/л	113,0 [112,2; 156,3]	7877,0 [2543,0; 58244,1]	<b><math>0,2 \times 10^{-12}</math></b>
Анализ мочи общий			
Плотность, г/л	1015 [1009; 1017]	1016 [1012; 1016]	<b>0,04</b>
Белок, г/л	0,2 [0,2; 1,5]	0,2 [0,2; 1,3]	1
Кетоновые тела	1,5 [0,8; 1,5]	5,0 [0,2; 5,1]	<b>0,04</b>
pH	6,0 [5,0; 6,5]	5,0 [4,5; 5,8]	<b>0,01</b>
Лейкоциты, в п/зр	1,0 [1,0; 1,5]	1,0 [1,0; 1,5]	1
Эритроциты, в п/зр	0,5 [0,5; 0,5]	0,5 [0,5; 0,5]	1
Уробилиноген, мкмоль/л	64 [64; 21]	-	-

Примечание: p — внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона

У пациентов V-с подгруппы в день наступления летального исхода диагностировали резкое ухудшение газообменных функций легких в виде гиперкапнии, гипоксемии, повышения альвеолярно-артериальной разницы по кислороду в сравнении с 1-и сутками, когда данных нарушений диагностировано не было. Кроме того, отмечали значительное повышение уровня лактата в артериальной крови в 2,3 раза ( $p=0,1 \times 10^{-4}$ ) по сравнению с 1-и сутками госпитализации (Таблица 73).

При изучении актов судебно-медицинского исследования трупов было установлено, что частыми осложнениями течения острого отравления прекурсорами ГОМК с летальным исходом менее 1 суток стали: отек головного мозга и легких — в 5 (100,0%) случаев; аспирационный синдром — в 4 (80,0%); рабдомиолиз и острое повреждение почек — в 1 (20,0%) случае. У пациентов с летальным исходом, наступившим в более позднем периоде, в 100% случаев осложнения характеризовались поли-

органной несостоятельностью. При гистологическом исследовании морфологические признаки полиорганной несостоятельности выражались паренхиматозной белковой дистрофией миокарда, почек, печени, очажками централобулярных некрозов печени, очаговой фрагментацией мышечных волокон миокарда.

Таблица 73 — Сравнительная оценка газов крови и показателей КОС артериальной крови при остром отравлении прекурсорами ГОМК с летальным исходом в сроки более 1 суток, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Временной период, n = 7		p
	День поступления	День смерти	
pH	7,4 [7,4; 7,4]	7,3 [7,2; 7,4]	<b>0,02</b>
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	72,4 [70,4; 74,3]	79,9 [39,6; 96,7]	<b>0,01</b>
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	43,8 [38,2; 44,8]	38,1 [33,5; 40,4]	<b>0,005</b>
SO <sub>2</sub> , %	96,1 [77,5; 97,1]	95,9 [66,7; 96,7]	<b>0,002</b>
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	26,9 [25,1; 27,3]	22,1 [16,9; 22,1]	<b>0,3 × 10<sup>-4</sup></b>
BE-B, ммоль/л	-1,8 [-1,3; -2,8]	-6,7 [-3,6; -9,4]	<b>0,2 × 10<sup>-7</sup></b>
Лактат, ммоль/л	2,2 [2,0; 2,4]	5,2 [3,0; 7,2]	<b>0,1 × 10<sup>-4</sup></b>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	134,0 [132,0; 140,3]	129,4 [121,7; 135,2]	<b>0,002</b>
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,3 [3,1; 3,7]	3,8 [3,1; 4,0]	<b>0,04</b>
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	96,5 [96,1; 99,1]	91,2 [90,9; 97,4]	<b>0,02</b>
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,9 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,0]	0,81
AaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	24,3 [23,4; 67,6]	61,9 [57,8; 287,7]	<b>0,2 × 10<sup>-4</sup></b>

Примечание: p — внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона

Клинически до наступления летального исхода у пациентов V-с подгруппы наблюдали развитие делирия, проявляющегося тотальной дезориентировкой, признаками возбуждения, галлюцинаторно-бредовой симптоматикой продолжительностью до 5 суток, сменяющегося аменцией и угнетением сознания до комы.

Длительность пребывания пациентов в стационаре до наступления летального исхода в V-с подгруппе составила 12 [7; 25] дней, в V-b подгруппе — 0,8 [0,2; 0,9] дня (19 [6; 23] часов, p = 0,4 × 10<sup>-7</sup>).

Наглядно особенности течения острого отравления прекурсорами ГОМК с разным периодом наступления летального исхода демонстрируются в клинических примерах.

**Клинический пример № 2** (острое отравление прекурсорами ГОМК с наступлением летального исхода в период до 1 суток).

Акт судебно-медицинского исследования трупа.

Пациент 1998 г.р., поступил на лечение в ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи 10.05.2022 г. в 08:42 с диагнозом: Острое отравление прекурсором ГОМК. При ХТИ в моче обнаружена ГОМК (других ПАВ не обнаружено). На момент первичного осмотра токсикологом: состояние крайне тяжелое, кома II (по шкале комы Глазго — 6 баллов), АД — 97/50 мм рт. ст., ЧСС — 41 уд./в мин, ЧД — 8 в мин., SaO<sub>2</sub> — 77%, кожный покров сухой, бледный. Аускультативно дыхание: жесткое, ослаблено в нижних отделах. Переведен на ИВЛ. Аппарат: Hamilton C2, режим: SIMV. Установлены параметры вентиляции: дыхательный объем: 500 мл, P<sub>supp</sub>: 10 см вод. ст., PEEP: 5 см вод. ст., частота дыхательных движений 14–16 в мин, FiO<sub>2</sub>: 60%. По данным фибробронхоскопии: эндоскопические признаки аспирации желудочного содержимого, катаральный трахеобронхит. 10.05.2022 г. в 22:30, динамика отрицательная. Состояние крайне тяжелое, кома II (по шкале комы Глазго — 6 баллов). Пульс — 90 в мин, центральное венозное давление — +6 см вод. ст. Дыхание: ИВЛ, SaO<sub>2</sub> — 98%. Аппарат: Hamilton C2, режим: SIMV. Параметры вентиляции: дыхательный объем: 500 мл, P<sub>supp</sub>: 10 см вод. ст., PEEP: 5 см вод. ст., ЧД: 14–16 в мин, FiO<sub>2</sub>: 70%. Проводится вазопрессорная поддержка, инотропная поддержка (норадреналин — 0,3 мкг/кг/мин). Время смерти: 11.05.2022 г. 01:00 (через 17 часов после госпитализации).

Судебно-медицинское исследование: головной мозг: полнокровие коры головного мозга, местами выраженного характера. Мягкая мозговая оболочка сохранена на небольшом участке среза, разволокнена, слабо утолщена за счет разрастания соединительной ткани, рыхло инфильтрирована лимфогистиоцитарными и макрофагальными элементами. Местами в ткани мозга по ходу единичных сосудов встречаются скопления глыбок гемосидерина и глиальные пролифераты, периваскулярные и перицеллюлярные пространства расширены. Сердце: преимущественное венозное полнокровие миокарда, кое-где выраженного характера. Стенки интрамуральных артерий не изменены. По ходу сосудов встречаются фокусы жировой клетчатки. Строма разрыхлена, отечна. Кардиомиоциты очагово фрагментированы, кое-где истончены, извитой формы, с набухшей зернистой цитоплазмой. Легкие: выраженное полнокровие легких с наличием лейкостазов и формирующихся тромбов в просветах отдельных сосудов. В плевре видны мелкие очажки вкрапления частиц угольного пигмента. Участками просветы альвеол расширены, межальвеолярные перегородки истончены, кое-где разорваны. В некоторых полях зрения, в просветах части альвеол и отдельных бронхов, в

том числе на фоне зернистых эозинофильных масс, видны группы лейкоцитов с примесью фрагментов их ядер, множественные скопления микробных телец, местами встречаются клетки слущенного эпителия, макрофаги с буроватой зернистой цитоплазмой. По ходу сосудов и бронхов определяются очажки вкрапления частиц угольного пигмента. Печень: венозно-капиллярное полнокровие печени. Капсула в срезе отсутствует. Дольковая структура и балочно-радиарное строение сохранены. Портальные прослойки представлены соединительной тканью. Цитоплазма гепатоцитов набухшая, зернистая, в ней по всем полям зрения встречаются округлые оптически пустые вакуоли разных размеров. Почки: преимущественное венозное полнокровие сосудов, единичные артериолы склерозированы. Клубочки с четким сосудистым рисунком, единичные из них замещены соединительной тканью. Клетки эпителия канальцев с набухшей зернистой цитоплазмой. Судебно-гистологическое заключение: отек и очажки периваскулярного липоматоза стромы, очаговая фрагментация, очажки волнообразной деформации, дистрофические изменения кардиомиоцитов, преимущественное венозное полнокровие миокарда, кое-где выраженного характера. Мелкоочаговая пневмония с гнойным характером экссудата и множественными скоплениями микробных телец, очажки периваскулярного и перибронхиального антракоза, мелкоочаговый антракоз плевры, выраженное полнокровие легких с наличием лейкостазов и формирующихся тромбов в просветах отдельных сосудов. Паренхиматозная зернистая и полиморфнокапельная жировая дистрофия, венозно-капиллярное полнокровие печени. Склероз единичных артериол и клубочков, дистрофические изменения эпителия канальцев, преимущественное венозное полнокровие почки. Слабо выраженный прогрессирующий фиброз мягкой мозговой оболочки, единичные следы бывших периваскулярных кровоизлияний, отек и полнокровие коры головного мозга, местами выраженного характера.

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание: Кардиомиопатия: расширение полостей и дряблость мышцы сердца; отек и очажки периваскулярного липоматоза стромы, дистрофические изменения кардиомиоцитов (микроскопически).

Осложнения: Острая сердечная недостаточность: неравномерное кровенаполнение миокарда, отек, полнокровие головного мозга и легких, венозное полнокровие внутренних органов; очаговая фрагментация, очажки волнообразной деформации кар-

диомиоцитов, преимущественное венозное полнокровие миокарда (микроскопически).

Заключение.

Смерть наступила в результате заболевания: кардиомиопатии с развитием острой сердечной недостаточности, явившейся непосредственной причиной смерти, на что указывают выраженные макро- и микроскопические изменения сердца, признаки сердечной недостаточности, отек головного мозга и легких, клиническое течение заболевания.

Следующий клинический пример демонстрирует течение острого отравления прекурсорами ГОМК с временем наступления смерти более 1 суток.

*Клинический пример № 3 (острое отравление прекурсорами ГОМК с наступлением летального исхода в период более 1 суток).*

Акт судебно-медицинского исследования трупа.

Пациент 1990 г.р., поступил в ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи многопрофильного стационара скорой помощи 02.02.2022 г. в 04:24 с диагнозом: Острое отравление прекурсором ГОМК. При ХТИ: в моче обнаружена ГОМК (других ПАВ не обнаружено). Со слов бригады скорой помощи «принял неизвестное вещество — прекурсор ГОМК». Со слов родственников: «4 года систематически употребляет 1,4-БД», «неоднократно по причине острого отравления 1,4-БД проходил лечение в ЦОО». На момент первичного осмотра токсикологом: состояние средней тяжести (по шкале комы Глазго — 12 баллов), зрачки сужены S = D, реакция на свет удовлетворительная, ригидности затылочных мышц нет, тонус мышц нормальный, патологических рефлексов нет, кожные покровы бледные, ЧСС — 52 удара в мин., ритмичный, наполнение удовлетворительное, АД 95/60 мм рт. ст, тоны сердца приглушены, ЧД — 14 в мин, SaO<sub>2</sub> — 97%. По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, расширение воротной вены более 13 мм. Осмотр психиатром через 10 часов с момента поступления: пациент дезориентирован в месте и времени, на свою фамилию откликается, на вопросы адекватно не отвечает, команды правильно не выполняет. Наблюдается психомоторное возбуждение, отбивается от мнимых преследователей, активно галлюцинирует, высказывает бредовые идеи. Установлен диагноз: «Интоксикационный делирий, обусловленный острым отравлением прекурсором ГОМК». Больной переведен в ОРИТ ЦОО. 07.02.2022 г., по причине острой дыхательной не-

достаточности, переведен на ИВЛ. Через 5 суток диагностирована отрицательная динамика в виде острой дыхательной недостаточности и острой недостаточности кровообращения. По данным клинико-лабораторных исследований: рНа — 7,21, РаО<sub>2</sub> — 70,4 мм рт. ст., РаСО<sub>2</sub> — 41,3 мм рт. ст., креатинин — 196 мкмоль/л, мочевины — 50 ммоль/л, АСТ — 445 Ед/л, АЛТ — 956 Ед/л, лактат — 5,0 ммоль/л. До 14.02.2022 г. находился на ИВЛ. 14.02.2022 г. (через 12 суток после поступления) в 23:04 констатируется смерть.

Судебно-медицинское исследование. Судебно-гистологическое исследование: головной мозг — архитектура коры мозга обычная. Сосуды полнокровны. Периваскулярные и перичеллюлярные пространства едва расширены. Сердце: кардиомиоциты обычной толщины с палочковидными ядрами. Отдельные миоциты фрагментированы. Строма слегка разволокнена. Сосуды резко полнокровны. Легкие: в альвеолах гомогенная оксифильная жидкость, местами с рыхлыми скоплениями четко очерченных эритроцитов. Сосуды и капилляры полнокровны. В некоторых венулах фибриновые тромбы. Печень: балочное и дольковое строение отчетливо различимо. В части гепатоцитов укрупненные оптически пустые ядра. Цитоплазма слабо зернистая, в центрах долек с мелкими округлыми оптически пустыми вакуолями. Сосуды и капилляры полнокровны. В строме в единичных портальных трактах мелкие очажки лимфоидной инфильтрации. Почки: клубочки нормочеллюлярны. Нефротелий проксимальных канальцев уплощен, без ядер, с зернистой цитоплазмой. Кровенаполнение умеренное. Судебно-гистологическое заключение: фибриновые тромбы в единичных легочных венулах, слабый отек, полнокровие мозга, отек стромы, полнокровие миокарда, очаговая фрагментация кардиомиоцитов, диспротеиноз почек, диспротеиноз, слабый очаговый микровезикулярный стеатоз в центрах долек, полнокровие печени, гликированные ядра в гепатоцитах, аутолитические изменения почек.

Судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание: Острое отравление прекурсорами ГОМК.

Осложнения: Интоксикационный делирий, острая дыхательная и острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек головного мозга и легких.

Сопутствующие заболевания (повреждения, состояния): Жировая дистрофия печени, серозно-гнойная пневмония.

Заключение.

Смерть наступила в результате острого отравления ГОМК, осложненного интоксикационным делирием, по причине развития острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, отека головного мозга и легких, явившихся непосредственной причиной смерти, на что указывает клиническое течение заболевания, характерные макро- и микроскопические изменения внутренних органов.

### **6.3 Заключение к главе 6**

Резюмируя содержание данной главы, следует подчеркнуть, что острые отравления прекурсорами ГОМК приводят к летальному исходу по причине приема токсиканта в высокой концентрации, в результате поражения ЦНС. Доказана зависимость изменений внутренних органов от концентрации ГОМК в артериальной крови, в первую очередь, со стороны печени и почек. Гипертрофические изменения внутренних органов были обнаружены у пациентов с максимально высокой концентрацией 4-ОБК в артериальной крови.

Причиной наступления летального исхода в результате острого отравления прекурсорами ГОМК в первые сутки пребывания пациентов в стационаре стали острая церебральная и сердечно-сосудистая недостаточность, отек головного мозга и отек легких, венозное полнокровие внутренних органов, нарушение КОС в виде респираторного и метаболического ацидоза, нарушения вентиляционно-перфузионных взаимоотношений, в том числе в результате аспирации.

В свою очередь, причиной наступления летальных исходов в период нахождения пациентов в стационаре, превышающий сутки, стали продолжительная токсико-гипоксическая энцефалопатия и полиорганная несостоятельность, о чем свидетельствовали дистрофические изменения во внутренних органах при судебно-медицинском исследовании.

## ГЛАВА 7 КОРРЕЛЯТЫ ИНТОКСИКАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК

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

С целью изучения предикторов развития делирия было проведено изучение его коррелятов у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием (II группа, n = 209), в сравнении с пациентами, у которых острое отравление прекурсорами ГОМК протекало без делирия (IV группа, n = 95) (Таблица 74).

Таблица 74 — Сравнительный анализ предикторов формирования интоксикационного делирия у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК

Параметры	Группа пациентов		p
	II (n = 209)	IV (n = 95)	
<b>Тяжесть отравления</b>			
Легкая степень, абс. (%)	36 (17,3)	62 (65,3)	<b>0,00001*</b>
Средняя и тяжелой степени, абс. (%)	173 (82,7)	33 (34,7)	<b>0,0001*</b>
Шкала PSS, Me[Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], балл	0,71 (0,5)	0,41 (0,5)	<b>0,03<sup>#</sup></b>
<b>Фоновая соматическая патология</b>			
Вирусный гепатит В и С, абс. (%)	2 (1,0)	2 (2,1)	0,4*
Токсическая гепатопатия, абс. (%)	16 (7,6)	4 (4,2)	0,3*
Синдром зависимости от ПАВ, абс. (%)	209 (100,0)	19 (20,0)	<b>0,00002*</b>
<b>Сопутствующая патология</b>			
Хронический панкреатит, абс. (%)	8 (3,8)	2 (2,1)	0,44*
Хронический бронхит, абс. (%)	4 (1,9)	2 (2,1)	0,91*
Хронический пиелонефрит, абс. (%)	-	3 (3,1)	-
Травмы, ожоги и обморожения, абс. (%)	31 (14,8)	68(71,5)	<b>0,00003*</b>
<b>Клинико-демографические факторы</b>			
Пол (м/ж), абс.	175/34	85/10	0,74/0,28*
Возраст, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], лет	33 [30; 37]	31 [29; 35]	<b>0,02<sup>#</sup></b>
Наследственная отягощенность наркологической патологией, абс. (%)	129 (61,7)	51 (53,6)	0,49*
<b>Динамические характеристики зависимости</b>			
Среднесуточная доза ГОМК, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мл	80 [40; 100]	15 [10; 25]	<b>0,0001<sup>#</sup></b>
Ранний опыт начала употребления наркотических веществ, абс. (%)	93 (44,5)	42 (44,3)	0,97*
Стационарное лечение в ЦОО ранее, абс. (%)	26 (12,4)	9 (9,4)	0,5*
Встречаемость делирия в анамнезе, абс. (%)	19 (9,1)	2 (2,1)	<b>0,03*</b>

Примечание: \* — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$ ; # — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

В обеих группах преобладали лица мужского пола. Было установлено, что чаще пациенты II группы поступали в ЦОО с острым отравлением средней и тяжелой степени в 173 (82,7%,  $\chi^2 = 15,1$ ,  $p = 0,0001$ ) случаях, а пациенты в IV группы — с острым отравлением легкой степени тяжести — в 62 (65,3%,  $\chi^2 = 31,9$ ,  $p = 0,00001$ ) случаях. Степень тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК по шкале PSS была выше во II группе и составила 0,71 (0,53) балла ( $p = 0,03$ ) в сравнении с IV группой, где данный показатель был равен — 0,41 (0,55) балл. По структуре фоновой и сопутствующей патологии группы не отличались. В структуре фоновой патологии во II группе преобладали пациенты с синдромом зависимости от прекурсоров ГОМК — в 209 (100%,  $\chi^2 = 6,6$ ,  $p = 0,00002$ ) случаях. В IV группе из сопутствующей патологии преобладали поверхностные травмы, ожоги и обморожения, не оказывающие влияния на тяжесть острого отравления — в 31 (14,8%,  $\chi^2 = 43,4$ ,  $p = 0,00003$ ) случаях.

Пациенты II группы были старше по возрасту, чем пациенты IV группы. В динамической характеристике наркотической зависимости у пациентов II группы диагностировали высокую толерантность к употреблению ГОМК; чаще встречались лица, которые ранее проходили лечение в токсикологических отделениях по поводу острого отравления прекурсорами ГОМК, осложненного интоксикационным делирием, чем среди пациентов IV группы.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов II и IV группы впервые сутки госпитализации в ЦОО позволил установить показатели, имеющие статистически значимые межгрупповые отличия (Таблица 75).

Таблица 75 — Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК с интоксикационным делирием и без делирия при поступлении в ЦОО ГБУ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группа пациентов		p
	II, n = 70	IV, n = 95	
Общий (клинический) анализ крови			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,9 [9,6; 14,1]	11,5 [8,8; 12,7]	<b>0,04</b>
Лимфоциты, %	11,7 [10,3; 14,8]	15,9 [13,2; 20,2]	<b>0,04</b>
СОЭ, мм/ч	15 [10; 19]	10 [5; 12]	<b>0,04</b>
Анализ мочи общий			
Белок, г/л	0,2 [0,2; 0,7]	0,2 [0,1; 0,7]	0,17

## Продолжение таблицы 75

Показатели	Группа пациентов		p
	II, n = 70	IV, n = 95	
Анализ крови биохимический общетерапевтический			
Мочевина, ммоль/л	9,1 [7,0; 10,7]	6,0 [4,0; 9,9]	<b>0,03</b>
Креатинин, мкмоль/л	73,5 [64,4; 117,3]	67,2 [64,0; 80,1]	<b>0,04</b>
K <sup>+</sup> , ммоль/л,	2,8 [2,5; 3,1]	3,2 [3,1; 3,9]	<b>0,002</b>
Глюкоза, ммоль/л	10,7 [9,1; 11,4]	5,1 [4,3; 7,7]	<b>0,002</b>
Билирубин общий, ммоль/л	12,3 [6,9; 14,8]	5,7 [4,4; 8,2]	<b>0,0007</b>
АЛТ, Ед/л	89,0 [52,8; 128,4]	22,6 [20,6; 46,8]	<b>0,0008</b>
АСТ, Ед/л	159,1 [88,3; 220,7]	24,7 [22,3; 27,9]	<b>0,3 × 10<sup>-7</sup></b>
Лактат ммоль/л	2,9 [2,4; 4,7]	1,4 [1,1; 1,9]	<b>0,002</b>
Аммиак, мкмоль/л	105 [100; 128]	70 [64; 113]	<b>0,002</b>
Кислотно-основное состояние артериальной крови			
pH	7,31 [7,21; 7,36]	7,4 [7,3; 7,4]	<b>0,002</b>
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	48,1 [43,4; 49,2]	35,2 [34,0; 36,2]	<b>0,003</b>
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	84,7 [70,4; 87,6]	92,2 [91,4; 100,2]	<b>0,002</b>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	16,7 [15,6; 22,9]	22,6 [21,0; 23,7]	<b>0,002</b>
BE-B, ммоль/л	-3,7 [-2,7; -4,1]	-1,1 [-0,4; -1,9]	<b>0,0003</b>
pAO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	104,9 [100,1; 112,4]	101,2 [97,1; 101,4]	0,75
AaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	20,8 [15,0; 25,4]	7,5 [6,0; 7,2]	<b>0,0002</b>

Примечание: p — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

Для прогноза развития/не развития интоксикационного делирия был использован дискриминантный анализ, позволяющий выделить из 21 показателя определенный набор самых информативных из них, на основе расчета линейной дискриминантной функции (ЛДФ) (Таблица 76).

Таблица 76 — Оценка информативности признаков, включенных в ЛДФ, у пациентов с интоксикационным делирием и без делирия (n = 304)

Признаки	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove	p-level	Toler	1-Toler (R-Sqr.)
Возраст	0,05	0,86	11,87	0,0009	0,64	0,35
АЛТ	0,04	0,89	8,01	0,006	0,54	0,45
АСТ	0,05	0,73	26,54	0,000002	0,42	0,57
Аммиак	0,07	<b>0,60</b>	47,74	0,0000001	0,39	0,61
Лактат	0,05	0,95	7,14	0,01	0,83	0,64

В результате пошагового анализа были установлены клиничко-лабораторные показатели, включенные в ЛДФ с достаточной информативностью.

Как видно из таблицы 76 наилучшую дискриминацию групп показывает уровень аммиака (Partial Lambda = 0,60).

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

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

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

Отрицательные значения функции свидетельствовали о низкой вероятности развития интоксикационного делирия, положительные значения, наоборот, о высокой вероятности развития делирия. Показатели средних значений по F-функции для группы без делирия и с делирием были соответственно М (SD) (-8,4 (2,5) и 7,8 (2,9)).

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  $p < 0,001$ .

Для большей наглядности приводим клинический случай пациента с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием.

#### ***Клинический пример № 4***

Пациент 1986 года рождения (33 года), поступил 01.01.2019 г. (20:26) в ОРИТ ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи с диагнозом: острое отравление прекурсором ГОМК средней степени тяжести. По данным ХТИ в моче обнаружена ГОМК. Со слов родственников известно, что «с 14-летнего возраста употребляет ПАВ. Сформировался импульсивным, конфликтным, часто участвовал в драках. Отец злоупотребляет алкоголем, неоднократно проходил лечение в наркологических стационарах. Употребляет 1,4-бутандиол больше 2 лет, в последний год — ежедневно до 80–100 мл в сутки. Ранее проходил лечение в ЦОО с интоксикационным делирием на фоне острого отравления прекурсором ГОМК». Живет один. Не работает. На учете у нарколога не состоит. В течение последнего месяца 1,4-БД употреблял ежедневно, в дозе 80–100 мл в сутки, при этом «самостоятельно его изготавливал в домашних условиях». Первичный осмотр токсикологом: состояние средней тяжести (по шкале комы Глазго — 9 баллов). По данным клинико-лабораторного исследования: АЛТ — 155,3 Ед/л, АСТ — 563,8 Ед/л, аммиак — 150 мкмоль/л, лактат 2,7 ммоль/л.

Полученные значения были использованы в уравнении КЛДФ с соответствующими коэффициентами:

$$F = -14,7 + 0,097 \times 33 + 0,04 \times 155,3 + 0,05 \times 563,8 + 0,06 \times 150 + 0,06 \times 2,7,$$

где  $F = 32,1$  — полученный показатель оценен как неблагоприятный прогноз с высоким риском формирования делирия.

В динамике, через 13 часов с момента редукции токсикогенной стадии отравления, у пациента наблюдались признаки интоксикационного делирия. Пациент продолжил лечение в ОРИТ токсикологии. Длительность интоксикационного делирия — 12 дней. Срок нахождения в стационаре составил 16 дней.

Представляем клинический случай острого отравления прекурсорами ГОМК, протекающего без формирования делирия.

#### ***Клинический пример № 5***

Пациент 1994 года рождения (28 лет), поступил 04.08.2022 г. (21:49) в ОРИТ ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи с диагнозом: Острое отравление прекурсором ГОМК средней степени тяжести. По данным ХТИ в моче обнаружена ГОМК. Со слов родственников известно, что на протяжении последнего года эпизодически употребляет 1,4-бутандиол. Перед госпитализацией употребил 40 мл вещества и был обнаружен родственниками без сознания. Первичный осмотр токсикологом: состояние средней тяжести (по шкале комы Глазго — 10 баллов). По данным клинико-лабораторных исследований: АЛТ 9,2 Ед/л, АСТ 13,6 Ед/л, аммиак 55 мкмоль/л, лактат 1,4 ммоль/л.

Полученные значения были использованы в уравнении КЛДФ с соответствующими коэффициентами:

$$F = -14,7 + 0,097 \times 28 + 0,04 \times 9,2 + 0,05 \times 13,6 + 0,06 \times 55 + 0,06 \times 1,4,$$

где  $F = -7,64$  — полученный показатель оценен как благоприятный прогноз с низким риском развития делирия.

В динамике через 3 часа с момента поступления наблюдалось восстановление ясности сознания. Через 22 часа после поступления пациент в удовлетворительном состоянии был выписан домой.

## 7.2 Корреляты тяжести и длительности интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК

Для оценки факторов, оказывающих влияние на тяжесть интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, был проведен корреляционный анализ (Таблица 77).

Таблица 77 — Связь между выраженностью интоксикационного делирия по шкале DRS-R-98 и показателями клинико-лабораторных и инструментальных исследований в период с 1-х по 7-е сутки наблюдения (корреляционный анализ)

Показатели	Критерий Спирмена	Период наблюдения			
		1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
Лейкоциты	r	0,34	<b>0,37</b>	<b>0,38</b>	<b>0,32</b>
	p	0,18	0,002	0,002	0,01
АЛТ	r	<b>0,52</b>	<b>0,42</b>	<b>0,22</b>	0,12
	p	0,01	0,005	0,04	0,34
АСТ	r	<b>0,53</b>	<b>0,23</b>	<b>0,11</b>	0,16
	p	0,01	0,001	0,14	0,27
раСО <sub>2</sub>	r	<b>-0,24</b>	<b>-0,33</b>	<b>-0,11</b>	-0,07
	p	0,01	0,002	0,01	0,13
Лактат	r	<b>0,61</b>	<b>0,79</b>	<b>0,64</b>	<b>0,81</b>
	p	0,002	0,002	0,002	0,002
Аммиак	r	<b>0,63</b>	<b>0,81</b>	<b>0,55</b>	<b>0,78</b>
	p	0,003	0,003	0,003	0,003
Калий	r	<b>-0,43</b>	-0,04	-0,11	0,11
	p	0,01	0,65	0,25	0,34
ЧД	r	<b>0,49</b>	<b>0,62</b>	<b>0,32</b>	<b>0,41</b>
	p	0,0001	0,0001	0,01	0,007
ЧСС	r	<b>0,38</b>	<b>0,51</b>	<b>0,49</b>	<b>0,42</b>
	p	0,002	0,002	0,003	0,001
СИ	r	<b>0,32</b>	<b>0,32</b>	<b>0,27</b>	<b>0,31</b>
	p	0,009	0,002	0,002	0,01
УИ	r	<b>0,36</b>	<b>0,32</b>	<b>0,38</b>	<b>0,34</b>
	p	0,003	0,007	0,004	0,002
КР	r	<b>0,41</b>	<b>0,45</b>	<b>0,51</b>	<b>0,50</b>
	p	0,00	0,00	0,004	0,002
ПНД	r	<b>0,46</b>	<b>0,45</b>	<b>0,54</b>	<b>0,46</b>
	p	0,003	0,002	0,04	0,002
КИО <sub>2</sub>	r	<b>-0,54</b>	<b>-0,44</b>	<b>-0,27</b>	<b>-0,32</b>
	p	0,00	0,002	0,002	0,03
КУО	r	<b>0,34</b>	<b>0,37</b>	<b>0,31</b>	<b>0,26</b>
	p	0,009	0,01	0,01	0,02
avDO <sub>2</sub>	r	<b>-0,35</b>	<b>-0,30</b>	<b>-0,37</b>	<b>-0,21</b>
	p	0,002	0,016	0,002	0,002

В результате корреляционного анализа была доказана значимая корреляционная связь между выраженностью делирия по шкале DRS-R-98 и уровнем лактата ( $r_{x,y} = 0,61$ ,  $p = 0,002$ ), аммиака ( $r_{x,y} = 0,63$ ,  $p = 0,003$ ) в капиллярной крови, уровнем АЛТ ( $r_{x,y} = 0,52$ ,  $p = 0,01$ ), АСТ ( $r_{x,y} = 0,53$ ,  $p = 0,01$ ), калия ( $r_{x,y} = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ) в венозной крови и  $pCO_2$  в артериальной крови ( $r_{x,y} = -0,24$ ,  $p = 0,01$ ) в первые сутки наблюдения.

В процессе наблюдения была установлена корреляционная связь между выраженностью делирия по шкале DRS-R-98 и значением показателей кардиореспираторной системы (ЧД, ЧСС, СИ, УИ, ПНД), показателями объемного и тканевого компонента транспорта кислорода ( $KIO_2$ ,  $KYO_2$ ,  $avDO_2$ ), а также и уровнем лактата и аммиака в капиллярной крови.

Для оценки степени влияния факторов на тяжесть интоксикационного делирия в период с 1-х по 7-и сутки был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. Для оценки влияния факторов согласно шкале DRS-R-98, интоксикационный делирий при остром отравлении прекурсорами ГОМК был стратифицирован по общей выраженности его клинических симптомов (до 17 баллов — «делирий с низкой интенсивностью клинических симптомов», более 17 баллов — «делирий с высокой интенсивностью клинических симптомов») (Таблица 78 – Таблица 81).

Таблица 78 — Результаты логистического регрессионного анализа влияния факторов на тяжесть интоксикационного делирия в 1-е сутки у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием

Переменные	Коэффициент Бета	Стандартная ошибка Бета	Степень влияния, %	Уровень значимости, p
АЛТ, ммоль/л	0,29	0,07	13,1	0,006
Лактат, ммоль/л	0,34	0,21	<b>15,4</b>	0,001
Аммиак, мкмоль/л	0,44	0,12	<b>19,9</b>	0,003
$KIO_2$ , мл/л	-0,26	0,15	11,7	0,03
$avDO_2$ , мл/л	-0,21	0,14	9,5	0,04

$R^2 = 0,68$  (68,6%)

Коэффициент детерминации  $R^2$  указывал на то, с какой степенью определяющие факторы оказали влияние на интенсивность делирия. В ходе анализа было установлено, что в период с 1-х и 3-х суток гипераммониемия и гиперлактатемия имели максимальный коэффициент влияния на выраженность интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, по сравнению с остальными факторами.

Следует указать, что в период максимальной интенсивности клинических симптомов делирия (3-е сутки наблюдения) гипераммониемия увеличила степень своего влияния с 19,9 до 22,1%, а гиперлактатемия — с 15,4 до 23,6%.

Таблица 79 — Результаты логистического регрессионного анализа влияния факторов на тяжесть интоксикационного делирия в период 3-х суток у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием

Переменные	Коэффициент Бета	Стандартная ошибка Бета	Степень влияния, %	Уровень значимости, p
АЛТ, ммоль/л	0,32	0,06	11,6	0,001
Лактат, ммоль/л	0,65	0,27	<b>23,6</b>	0,0002
Аммиак, мкмоль/л	0,61	0,16	<b>22,1</b>	0,0003
КИО <sub>2</sub> , мл/л	-0,32	0,19	11,6	0,01
avDO <sub>2</sub> , мл/л	-0,28	0,12	10,1	0,01

$R^2 = 0,77$  (77,3%)

Таблица 80 — Результаты логистического регрессионного анализа влияния факторов на тяжесть интоксикационного делирия в период 5-х суток у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием

Переменные	Коэффициент Бета	Стандартная ошибка Бета	Степень влияния, %	Уровень значимости, p
АЛТ, ммоль/л	0,26	0,10	9,7	0,003
Лактат, ммоль/л	0,54	0,29	<b>20,3</b>	0,001
Аммиак, мкмоль/л	0,57	0,17	<b>21,4</b>	0,001
КИО <sub>2</sub> , мл/л	-0,31	0,12	11,6	0,007
avDO <sub>2</sub> , мл/л	-0,27	0,19	10,1	0,02
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	0,23	0,09	<b>8,6</b>	0,01

$R^2 = 0,72$  (72,3%)

Таблица 81 — Результаты логистического регрессионного анализа влияния факторов на тяжесть интоксикационного делирия в период 7-х суток у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием

Переменные	Коэффициент Бета	Стандартная ошибка Бета	Степень влияния, %	Уровень значимости, p
АЛТ, ммоль/л	0,24	0,17	8,7	0,002
Лактат, ммоль/л	0,37	0,21	<b>13,5</b>	0,001
Аммиак, мкмоль/л	0,42	0,07	<b>15,3</b>	0,001
КИО <sub>2</sub> , мл/л	-0,31	0,14	11,3	0,01
avDO <sub>2</sub> , мл/л	-0,27	0,21	9,8	0,03
Лейкоциты, ( $\times 10^9$ /л)	0,29	0,11	10,6	0,01

$R^2 = 0,70$  (70%)

Корреляционный анализ обоюдного влияния факторов представлен в таблице 82.

Таблица 82 — Корреляционный анализ обоюдного влияния факторов у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием, в период 1-х суток

Показатели	АЛТ	АСТ	раСО <sub>2</sub>	Лактат	Аммиак	СИ	КР	ПНД	avDO <sub>2</sub>
АЛТ	1,00	0,37	-0,15	0,66	0,52	0,43	0,45	0,45	-0,61
	-	<b>p=0,002</b>	p=0,24	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,001</b>
АСТ	0,37	1,00	-0,24	0,30	0,35	0,24	0,31	0,27	-0,34
	<b>p=0,002</b>	-	p=0,06	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,003</b>	p=0,07	<b>p=0,01</b>	<b>p=0,03</b>	<b>p=0,001</b>
раСО <sub>2</sub>	-0,15	-0,24	1,00	-0,35	0,26	-0,24	-0,17	-0,19	0,13
	p=0,24	p=0,06	-	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,04</b>	p=0,06	p=0,19	p=0,13	<b>p=0,01</b>
Лактат	0,66	0,30	-0,35	1,00	0,68	0,68	0,48	0,62	-0,81
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,001</b>	-	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,002</b>
Аммиак	0,52	0,35	0,26	0,68	1,00	0,61	0,47	0,55	-0,76
	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,002</b>	-	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,005</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,002</b>
СИ	0,43	0,24	-0,24	0,68	0,61	1,00	0,69	0,60	-0,70
	<b>p=0,002</b>	p=0,07	p=0,06	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,001</b>	-	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>
КР	0,45	0,31	-0,17	0,48	0,47	0,69	1,00	0,44	-0,53
	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,01</b>	p=0,19	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,005</b>	<b>p=0,002</b>	-	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,002</b>
ПНД	0,45	0,27	-0,19	0,62	0,55	0,60	0,44	1,00	-0,14
	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,03</b>	p=0,13	<b>p=0,004</b>	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,002</b>	-	<b>p=0,003</b>
avDO <sub>2</sub>	-0,61	-0,34	0,13	-0,81	-0,76	-0,70	-0,53	-0,14	1,00
	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,00</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,003</b>	-

Как видно из представленных в таблице 83 данных, была установлена прямая значимая связь между уровнем АЛТ в венозной крови и уровнем лактата ( $r_{x,y} = 0,66$ ) и аммиака ( $r_{x,y} = 0,52$ ) в капиллярной крови, СИ, КР и ПНД, а также обратная связь с avDO<sub>2</sub> ( $r_{x,y} = -0,61$ ).

На следующем этапе работы, для установления показателей, влияющих на развитие пролонгированного или кратковременного вариантов течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, был проведен анализ демографических факторов у пациентов II-а и II-б подгрупп. Среди пациентов II-б подгруппы чаще встречались лица, имеющие в анамнезе опыт употребления других ПАВ, развернутый делириозный эпизод и высокую толерантность к прекурсорам ГОМК в результате систематического их приема. По возрасту группы не отличались (Таблица 83).

Таблица 83 — Сравнительный анализ демографических факторов у пациентов с разной продолжительностью и тяжестью интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК

Показатели	Группа пациентов		p
	II-a, n = 30	II-b, n = 169	
Возраст, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], лет	27 [25; 34]	33 [30; 37]	<b>0,003<sup>#</sup></b>
Среднесуточная доза прекурсоров ГОМК, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ], мл	40 [25; 65]	110 [85; 120]	<b>0,0001<sup>#</sup></b>
Наличие в анамнезе опыта употребления других ПАВ, абс. (%)	10 (33,3)	123 (72,7)	<b>0,04<sup>*</sup></b>
Встречаемость делирия в анамнезе, абс. (%)	-	15 (8,8)	-

Примечание: \* — межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$ ; # — межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни

В ходе дальнейшей работы были отобраны 42 показателя в результате проведения клинично-лабораторных и инструментальных исследований, по выраженности значений которых пациенты II-a и II-b подгруппы статистически значимо между собой отличались (Глава 5, Таблица 59, Таблица 62 – Таблица 65).

В ходе проведения дискриминантного анализа на основе расчета ЛДФ, были установлены показатели с наиболее достоверной информативностью, позволяющие включить их в прогностическую модель (Таблица 84).

Таблица 84 — Оценка информативности показателей, включенных в ЛДФ, у пациентов с непродолжительным и продолжительным течением интоксикационного делирия в 1-е сутки наблюдения с помощью дискриминантного анализа (n = 199)

Признаки	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove	p-level	Toler	1-Toler (R-Sqr.)
Лактат	0,11	0,81	12,67	0,0007	0,93	0,06
Аммиак	0,11	0,86	8,21	0,005	0,94	0,05
ПНД	0,11	0,78	14,41	0,0003	0,92	0,07
avDO <sub>2</sub>	0,12	<b>0,74</b>	17,72	0,00009	0,93	0,07

Как видно из таблицы 84, наибольшую дискриминацию групп обеспечивал показатель avDO<sub>2</sub> (Partial Lambda = 0,74), что могло свидетельствовать в пользу значительного влияния гипоксии тканей на длительность делирия.

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

$$F = -5,9 + 1,04 \times L + 0,02 \times A_m + 0,08 \times ПНД - 0,04 \times avDO_2,$$

где F — функция КЛДФ; L — лактат (ммоль/л),  $A_m$  — аммиак (мкмоль/л), ПНД — показатель напряженности дыхания (по данным биоимпедансометрии) (у. е.),  $avDO_2$  — артериовенозная разница по кислороду (мл/л).

Отрицательные значения функции свидетельствовали о высокой вероятности развития кратковременного варианта интоксикационного делирия. Положительные значения функции свидетельствовали о вероятности развития пролонгированного варианта интоксикационного делирия. Показатели средних значений F-функции для обеих групп были равны M (SD) (-3,4 (1,7) и 2,8 (1,3)). 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  $p < 0,001$ .

Для большей наглядности приводим клинический случай с развитием непродолжительного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК.

#### ***Клинический пример № 6***

Пациент 1994 года рождения (25 лет), поступил 23.05.2019 г. (22:16) в ОРИТ ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи с диагнозом: острое отравление прекурсором ГОМК средней степени тяжести. По данным ХТИ: ГОМК. Со слов родственников известно, что «на протяжении трех месяцев 1,4-БД употреблял ежедневно, до 2 раз в сутки в суточной дозе приблизительно 70 мл». Первичный осмотр токсикологом: состояние средней тяжести (по шкале комы Глазго — 10 баллов). Период восстановления сознания — 2,5 часа. Через 7 часов после восстановления сознания, по причине интоксикационного делирия, продолжил лечение в ОРИТ ЦОО. По данным клинико-лабораторного исследования: уровень лактата в капиллярной крови составил 2 ммоль/л, аммиака 80 мкмоль/л,  $avDO_2$  — 51,7 мл/л. По данным биоимпедансометрии, ПНД — 26,3 у. е.

Полученные значения были использованы в уравнении КЛДФ с соответствующими коэффициентами:  $F = -5,9 + 1,04 \times 2 + 0,02 \times 80 + 0,08 \times 26,3 - 0,04 \times 51,7$ , где  $F = -2,2$  — данный показатель свидетельствовал о высокой вероятности развития кратковременного варианта интоксикационного делирия.

В динамике через 3-и дня с момента формирования делирия наблюдалась редукция делирия. Больной на 7-е сутки был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Приводим второй клинический случай острого отравления прекурсорами ГОМК с формированием пролонгированного варианта течения интоксикационного делирия.

### ***Клинический пример № 7***

Пациент 1987 года рождения (32 года), поступил 14.06.2019 г. (01:40) в ОРИТ ЦОО многопрофильного стационара скорой помощи с диагнозом: острое отравление прекурсором ГОМК тяжелой степени. По данным ХТИ: ГОМК. Со слов родственников известно, что «с раннего возраста употребляет ПАВ, имеет опыт приема анаши, марихуаны,  $\alpha$ -PVP. На протяжении последних двух лет систематически употреблял прекурсор ГОМК — 1,4-бутандиол. В течение последних четырех месяцев наркотическое вещество принимал ежедневно, до 5 раз в сутки в суточной дозе 80–100 мл. Вещество приобретал через интернет или изготавливал самостоятельно в домашних условиях». Первичный осмотр токсикологом: состояние тяжелое (по шкале комы Глазго — 8 баллов). Период восстановления сознания — 7,6 часа. Через 9 часов после восстановления сознания продолжил лечение в ОРИТ ЦОО по причине развития интоксикационного делирия. По данным клинико-лабораторного исследования: уровень лактата в капиллярной крови составил 3,7 ммоль/л, аммиака 115 мкмоль/л,  $avDO_2$  — 13,7 мл/л. По данным биоимпендансометрии ПНД — 36 у. е.

Полученные значения были использованы в уравнении КЛДФ с соответствующими коэффициентами:

$$F = -5,9 + 1,04 \times 3,7 + 0,02 \times 115 + 0,08 \times 36 - 0,04 \times 13,7,$$

где  $F = 2,5$  — данный показатель свидетельствовал о высокой вероятности развития пролонгированного варианта течения интоксикационного делирия. В динамике пациент находился в ОРИТ. Продолжительность делирия — 10 суток. Длительность пребывания в стационаре — 13 суток.

### 7.3 Разработка классификации интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК

В результате проведенного исследования, с учетом полученных данных, нами было установлено, что интоксикационный делирий при остром отравлении прекурсорами ГОМК имеет предикторы тяжести и длительности течения. В первую очередь это касается показателей, определяющих выраженность метаболических нарушений при данном патологическом процессе (Глава 5, Таблица 59, Таблица 62 – Таблица 65). В ходе логистического регрессионного анализа было доказано, что лактат и аммиак напрямую влияют как на риск возникновения делирия, так и на длительность его течения (Таблица 78 – Таблица 81). Следует указать, что на сегодняшний день разделение делирия на варианты течения по выраженности метаболических нарушений при остром отравлении прекурсорами ГОМК в доступной литературе не встречается. Поэтому одной из задач нашего диссертационного исследования стало создание классификации интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, где отражаются, на наш взгляд, наиболее значимые аспекты данного патологического процесса, необходимые для планирования эффективной фармакотерапии. В разработке критериев данной классификации было в первую очередь обращено внимание на выраженность гиперлактатемии и гипераммониемии, на тяжесть симптомов делирия по шкале DRS-R-98 в 1-е сутки, на длительность его течения и на частоту развития осложнений.

Разработанная классификация представлена в таблице 85.

Таблица 85 — 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 85

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	≥ 24 баллов	≥ 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 более	≥ 24 баллов	до 4–5 суток с переходом в угнетение сознания	с высокой вероятностью развития осложнений (до 100%)

#### 7.4 Заключение к главе 7

Таким образом, из значимых факторов, предшествующих формированию интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, можно выделить стаж употребления прекурсоров ГОМК и других ПАВ > 1 года, высокую среднесуточную дозу употребляемого прекурсора ГОМК; из провоцирующих факторов — наличие признаков зависимости от прекурсоров ГОМК, отягощенный наркологический анамнез, высокую степень тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК по шкале PSS, высокий уровень лактата и аммиака в капиллярной крови в период токсикогенной стадии острого отравления. Обращает на себя внимание, что такие факторы, как гиперлактатемия и гипераммониемия, оказывали постоянное статистически значимое влияние на выраженность интоксикационного делирия по шкале DRS-R-98 на протяжении всего периода наблюдения.

В свою очередь, из предикторов, обуславливающих развитие пролонгированного варианта течения интоксикационного делирия, можно выделить высокий уровень лактата и аммиака в капиллярной крови, высокое значение показателя напряженности дыхания (по данным биоимпедансометрии) и низкое значение артериовенозной разницы по кислороду.

Предложенная классификация интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК отражает, на наш взгляд, наиболее значимые аспекты данного патологического процесса, необходимые для планирования эффективной фармакотерапии. Основными критериями данной классификации интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК являются выраженность делириозного синдрома по шкале DRS-R-98, наличие гиперлактатемии и гипераммониемии, а также длительность течения делирия и частота развития осложнений.

## ГЛАВА 8 ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕКУРСОРАМИ ГОМК, ОСЛОЖНЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИОННЫМ ДЕЛИРИЕМ

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

Проведено проспективное исследование 70 пациентов, поступивших в ОРИТ ЦОО ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием. Пациенты были разделены на две группы: основная группа (VI группа) — в интенсивной терапии использовали многокомпонентный препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту в суточной дозе 40 мл и аргинина глутамат в суточной дозе 4 г — 35 пациентов (30 — мужчин и 5 — женщин); группа сравнения (VII группа) — в лечении использовали комплексную терапию, включающую субстратный антигипоксикант — Цитофлавин в суточной дозе 10 мл в сутки — 35 пациентов (31 — мужчина и 4 — женщины). Группы не отличались по полу, возрастным характеристикам и выраженности делирия по шкале DRS-R-98 в 1-е сутки наблюдения.

Все пациенты обеих групп поступали в ЦОО с признаками острого отравления прекурсорами ГОМК. Тяжесть их состояния на момент поступления была обусловлена токсической энцефалопатией, проявляющейся угнетением сознания до уровня сопора в 58 (82,9%) случаях и до уровня комы в 12 (17,1%) случаях, нарушением функции внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями. При сборе анамнестических сведений было установлено, что пациенты ежедневно употребляли 1,4-БД более 6 месяцев. В обеих группах делирий развивался на фоне резкого прекращения длительной систематической наркотизации прекурсором ГОМК. В программу комплексной терапии в обеих группах входили инфузионная и симптоматическая терапия, седативная терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином.

В 1-е сутки наблюдения общая оценка выраженности делирия как в VI, так и в VII группе по шкале DRS-R-98 соответствовала 24 [21; 24] баллам ( $p = 1$ ) (Таблица 86)

Таблица 86 — Динамика выраженности клинико-психопатологической симптоматики у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проводимого лечения, по шкале DRS-R-98, балл, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели	Сутки	Группа пациентов	
		VI, n = 35	VII, n = 35
Нарушение цикла сон – бодрствование, балл	1-е	3 [3; 3]	3 [3; 3]
	3-е	3 [3; 3]	3 [3; 3]
	5-е	2 [2; 3] <sup>**,##</sup>	3 [3; 3]
	7-е	1 [0; 1] <sup>***,###</sup>	3 [3; 3]
Нарушение восприятия, балл	1-е	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]
	3-е	2,5 [2; 3] <sup>*</sup>	3 [3; 3] <sup>#</sup>
	5-е	2 [1; 2] <sup>*,##</sup>	3 [3; 3] <sup>#</sup>
	7-е	0	3 [3; 3] <sup>#</sup>
Бредовые идеи, балл	1-е	1 [0; 1]	1 [0; 1]
	3-е	1 [0; 1] <sup>*</sup>	1,5 [1; 2] <sup>#</sup>
	5-е	0	1,5 [1; 2] <sup>#</sup>
	7-е	0	0
Лабильность аффекта, балл	1-е	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]
	3-е	1,5 [1; 2] <sup>*,#</sup>	2 [2; 2] <sup>#</sup>
	5-е	1 [1; 1] <sup>*,#</sup>	2 [2; 2] <sup>#</sup>
	7-е	1 [1; 1] <sup>*,#</sup>	2 [2; 2] <sup>#</sup>
Речь, балл	1-е	1 [1; 1]	1 [1; 1]
	3-е	1 [1; 1] <sup>**</sup>	2 [2; 2] <sup>##</sup>
	5-е	0	2 [2; 2] <sup>##</sup>
	7-е	0	2 [2; 2] <sup>##</sup>
Формальные нарушения мышления, балл	1-е	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	3-е	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	5-е	1 [1; 2] <sup>**,##</sup>	2 [2; 2]
	7-е	1 [1; 1] <sup>**,##</sup>	2 [2; 2]
Двигательное возбуждение, балл	1-е	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	3-е	2 [2; 2] <sup>**</sup>	3 [2; 3] <sup>##</sup>
	5-е	1 [1; 2] <sup>***,##</sup>	3 [2; 3] <sup>##</sup>
	7-е	0	2 [2; 2]
Моторная заторможенность, балл	1-е	0	0
	3-е	0	0
	5-е	0	0
	7-е	1 [1; 1]	0
Ориентировка, балл	1-е	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	3-е	2 [2; 2]	2 [2; 3]
	5-е	2 [1; 2]	2 [2; 3]
	7-е	1 [1; 1] <sup>**,##</sup>	2 [2; 3]
Нарушение внимания, балл	1-е	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	3-е	2 [2; 2]	2 [2; 3]
	5-е	2 [1; 2]	2 [2; 3]
	7-е	1 [1; 1] <sup>**,##</sup>	2 [2; 3]

Продолжение таблицы 86

Показатели	Сутки	Группа пациентов	
		VI, n = 35	VII, n = 35
Кратковременная память, балл	1-е	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	3-е	2 [2; 2]	2 [2; 3]
	5-е	1,5 [1; 2] <sup>*,#</sup>	2 [2; 3]
	7-е	1 [1; 1] <sup>**,###</sup>	2 [2; 3]
Долговременная память, балл	1-е	3 [3; 3]	3 [3; 3]
	3-е	3 [3; 3]	3 [3; 3]
	5-е	2 [2; 2] <sup>**,###</sup>	3 [3; 3]
	7-е	2 [1; 2] <sup>**,###</sup>	3 [3; 3]
Зрительно-пространственная ориентация, балл	1-е	2 [2; 2]	2 [2; 2]
	3-е	2 [2; 3] <sup>*</sup>	2,5 [2; 3] <sup>#</sup>
	5-е	2 [1; 2] <sup>*</sup>	2,5 [2; 3] <sup>#</sup>
	7-е	1 [1; 2] <sup>**,###</sup>	2 [2; 3]
Общий балл	1-е	24 [21; 24]	24 [21;24]
	3-е	24 [21; 24] <sup>**</sup>	28 [26; 30] <sup>##</sup>
	5-е	16,5 [11; 19] <sup>***, ###</sup>	28 [26; 30] <sup>##</sup>
	7-е	10 [6; 11] <sup>***, ###</sup>	26 [25; 27] <sup>##</sup>

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

В обеих исследуемых группах в период наблюдения в клинической картине делирия преобладали: аллопсихическая дезориентировка, выраженное психомоторное возбуждение, психотический синдром, тревога, симптомы вегетативного дисбаланса. В структуре психотического синдрома преобладали комбинированные зрительные и слуховые галлюцинации устрашающего содержания, побуждающие пациентов к активным попыткам сопротивления и противодействия их влиянию. В VI группе выраженность делирия в период 1-х и 3-х суток согласно шкале DRS-R-98 соответствовала 24 [21; 24] баллам, напротив, в VII группе к 3-м суткам, несмотря на проводимую терапию, интенсивность делириозной симптоматики по данной шкале увеличилась до 28 [26; 30] баллов, на 16,6% выше ( $p \leq 0,01$ ), чем в 1-е сутки, за счет преимущественного усиления интенсивности психотического синдрома в структуре делирия. Так, выраженность обманов восприятия в данной группе достигла 3 [3; 3] баллов ( $p \leq 0,05$ ), бредовых идей — 1,5 [1; 2] балла ( $p \leq 0,05$ ), психомоторного возбуждения — 3

[2; 3] баллов ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении со значениями данных показателей в 1-е сутки наблюдения.

К 5-м суткам у пациентов VI группы отметилась положительная динамика в виде снижения общего балла, отражающего тяжесть симптомов делирия по шкале DRS-R-98, до 16,5 [11; 19] баллов ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с VII группой, где выраженность клинических признаков делирия была статистически значимо выше и составила 28 [26;30] баллов. У пациентов VI группы диагностировали уменьшение выраженности нарушений: цикла сон-бодрствование до 2 [2; 3] баллов ( $p \leq 0,01$ ); восприятия до 2 [1; 2] баллов ( $p \leq 0,01$ ); формальных нарушений мышления до 1 [1; 2] балла ( $p \leq 0,01$ ); двигательного возбуждения до 2 [1; 2] баллов ( $p \leq 0,01$ ); ориентировки до 2 [1; 2] баллов ( $p \leq 0,05$ ) и полную редукцию бреда, в сравнении с 1-и сутками. В отличие от VI группы, в VII группе сохранялись высокие значения показателей, отражающих выраженность делирия.

К 7-м суткам терапии у пациентов VI группы редуцировались признаки психотического синдрома, диагностировали снижение выраженности нарушений: цикла сон-бодрствование до 1 [0; 1] балла ( $p \leq 0,001$ ); внимания до 1 [1; 1] балла ( $p \leq 0,01$ ); кратковременной памяти до 1 [1; 1] балла ( $p \leq 0,01$ ); зрительной пространственной ориентации до 1 [1; 1] балла ( $p \leq 0,01$ ); ориентировки до 1 [1; 2] балла ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении с 1-и сутками. В клинической картине в данной группе преобладали признаки постпсихотической астении с двигательной заторможенностью равной 1 [1; 1] балл по шкале DRS-R-98. За счет улучшения мышления пациенты были способны адекватно отвечать на вопросы, правильно идентифицировать окружающие предметы, осуществлять за собой уход, правильно ориентироваться в месте нахождения, поддерживать концентрацию внимания на задаваемых вопросах, правильно выполнять несложные тесты на оценку когнитивных функций. Повышенная истощаемость когнитивных функций, аффективная лабильность, астеническая симптоматика имели определяющее значение в клиническом статусе у пациентов данной группы. Следует указать, что общая выраженность симптомов делирия по шкале DRS-R-98 уменьшилась в VI группе до 10 [6; 11] баллов ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с 1-и сутками наблюдения. В VII группе значение данного показателя сохранялось в пределах 26 [25; 27] баллов, на 8,3% больше ( $p \leq 0,01$ ), чем в 1-и сутки наблюдения, и на -7,1% меньше, чем в 5-е сутки, за счет редукции бредовых идей и уменьшения интенсивности пси-

хомоторного возбуждения. В отличие от VI группы, в VII группе выраженность остальных симптомов делирия в своих значениях в сравнении с 1-и сутками не изменилась.

При оценке общего клинического анализа крови в обеих группах в 1-е сутки наблюдения отмечали умеренный лейкоцитоз (Таблица 87).

Таблица 87 — Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проводимого лечения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Сутки	Группа пациентов	
		VI (n = 35)	VII (n = 35)
Общий клинический анализ крови			
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	1-е	13,1 [11,4; 14,8]	13,5 [9,3; 17,7]
	3-е	9,9 [8,7; 11,1] <sup>&amp;,*</sup>	14,1 [10,9; 17,3]
	5-е	8,1 [6,9; 9,3] <sup>&amp;,*</sup>	13,8 [9,5; 14,8]
	7-е	8,0 [6,7; 10,4] <sup>&amp;,**</sup>	10,0 [7,3; 11,7] <sup>*</sup>
Палочкоядерные, %	1-е	1 [0; 1]	1 [0; 1]
	3-е	1 [0; 2] <sup>&amp;</sup>	3 [1; 3] <sup>***</sup>
	5-е	1 [0; 2] <sup>&amp;</sup>	4 [2; 6] <sup>***</sup>
	7-е	1 [0; 2] <sup>&amp;</sup>	4 [2; 4] <sup>***</sup>
Сегментоядерные, %	1-е	76,9 [66,5; 81,8]	71,9 [69,0; 80,8]
	3-е	69,5 [67,6; 70,8]	69,2 [67,4; 71,3]
	5-е	67,0 [64,0; 69,5]	68,9 [64,1; 79,7]
	7-е	65,5 [62,4; 67,8] <sup>&amp;,*</sup>	69,7 [63,6; 78,1]
Лимфоциты, %	1-е	17,1 [15,0; 18,2]	16,9 [15,1; 18,3]
	3-е	18,7 [14,1; 21,9] <sup>&amp;,*</sup>	14,7 [12,6; 16,8] <sup>*</sup>
	5-е	19,9 [15,7; 21,9] <sup>&amp;,*</sup>	15,7 [14,1; 17,3]
	7-е	21,7 [17,1; 25,3] <sup>&amp;,*</sup>	17,7 [16,1; 18,3] <sup>*</sup>
СОЭ, мм/ч	1-е	13 [10; 18]	14,0 [7,0; 19,0]
	3-е	14 [9; 14]	15,0 [10,0; 19,0]
	5-е	7,5 [5; 10] <sup>&amp;&amp;,*</sup>	14,5 [8,0; 20,0]
	7-е	6 [5; 6] <sup>&amp;&amp;,**</sup>	14,0 [9,0; 15,0]
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	1-е	239 [233; 246]	228 [221; 291]
	3-е	241 [235; 277]	238 [221; 254]
	5-е	249 [230; 301]	239 [231; 279]
	7-е	247 [230; 295]	236 [200; 258]

## Продолжение таблицы 87

Показатель	Сутки	Группа пациентов	
		VI (n = 35)	VII (n = 35)
Анализ крови биохимический (общетерапевтический)			
Общий (клинический анализ) мочи			
Удельный вес, г/л	1-е	1013 [1009; 1030]	1014 [1010; 1032]
	3-е	1012 [1009; 1024]	1015 [1012; 1027]
	5-е	1011 [1008; 1017] <sup>&amp;,*</sup>	1014 [1008; 1027]
	7-е	1011 [1007; 1016] <sup>&amp;,*</sup>	1012 [1011; 1024] <sup>*</sup>
Билирубин, мкмоль/л	1-е	15,8 [12,3; 19,3]	14,7 [11,7; 17,7]
	3-е	15,7 [12,3; 17,7]	14,7 [13,1; 19,5]
	5-е	10,5 [8,7; 13,2] <sup>*</sup>	9,3 [7,4; 9,7] <sup>*</sup>
	7-е	11,0 [10,2; 13,3] <sup>*</sup>	9,7 [7,1; 9,9] <sup>*</sup>
АЛТ, Ед/л	1-е	91,6 [87,9; 112,1]	89,0 [52,8; 128,4]
	3-е	87,9 [51,2; 112,0] <sup>&amp;&amp;</sup>	130,2 [51,1; 210,1] <sup>*</sup>
	5-е	49,2 [44,2; 54,2] <sup>&amp;&amp;,**</sup>	91,3 [65,9; 110,7]
	7-е	42,3 [25,9; 48,7] <sup>&amp;,****</sup>	51,7 [50,9; 81,4] <sup>*</sup>
АСТ, Ед/л	1-е	144,1 [88,3; 195,3]	159,1 [88,3; 220,7]
	3-е	129,0 [81,3; 182,0] <sup>&amp;&amp;,*</sup>	157,4 [99,8; 213,2]
	5-е	85,0 [83,2; 90,8] <sup>&amp;&amp;,****</sup>	132,3 [84,2; 165,7] <sup>*</sup>
	7-е	40,9 [35,3; 55,1] <sup>&amp;,***</sup>	52,1 [50,2; 71,4] <sup>***</sup>
Белок, г/л	1-е	65,5 [63,5; 69,0]	67,4 [62,3; 68,4]
	3-е	67,1 [62,5; 73,5]	68,7 [63,1; 69,9]
	5-е	67,3 [62,1; 73,9] <sup>&amp;</sup>	60,6 [56,4; 63,8] <sup>*</sup>
	7-е	70,9 [68,0; 75,4] <sup>&amp;,*</sup>	63,7 [63,1; 65,8] <sup>*</sup>
Мочевина, ммоль/л	1-е	7,0 [6,8; 9,3]	7,1 [5,3; 8,1]
	3-е	8,0 [5,3; 8,7] <sup>&amp;</sup>	13,7 [9,8; 16,9] <sup>*</sup>
	5-е	9,3 [6,1; 9,8]	9,8 [9,3; 10,4] <sup>*</sup>
	7-е	7,9 [7,3; 9,3]	8,1 [7,3; 9,5]
Креатинин, мкмоль/л	1-е	100 [81; 128]	92 [88; 100]
	3-е	100 [85; 124] <sup>&amp;</sup>	119 [93; 131] <sup>*</sup>
	5-е	108 [84; 133] <sup>&amp;&amp;</sup>	133 [97; 151] <sup>**</sup>
	7-е	95 [90; 101]	89 [85; 96]
Глюкоза крови, ммоль/л	1-е	6,8 [5,1; 8,3]	7,3 [5,4; 8,9]
	3-е	5,9 [5,0; 6,8] <sup>&amp;,*</sup>	7,1 [5,2; 8,4]
	5-е	4,8 [4,0; 5,6] <sup>&amp;,*</sup>	6,2 [5,9; 7,7] <sup>*</sup>
	7-е	4,5 [4,0; 5,3] <sup>&amp;,*</sup>	5,3 [5,0; 6,8] <sup>*</sup>
Аммиак, мкмоль/л	1-е	117 [88; 125]	129 [99; 130]
	3-е	90 [72; 96] <sup>&amp;&amp;,*</sup>	131 [94; 144] <sup>*</sup>
	5-е	75 [69; 81] <sup>&amp;&amp;&amp;,***</sup>	124 [89; 133]
	7-е	35 [20; 58] <sup>&amp;&amp;&amp;,***</sup>	74 [72; 100] <sup>***</sup>

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

В первые сутки в обеих группах диагностировали снижение уровня лимфоцитов: в VI группе — до 17,1 [15,0; 18,2]%, в VII группе — до 16,9 [15,1; 18,3]%; повы-

шение АЛТ: в VI группе — до 91,6 [87,9; 112,1] Ед/л, в VII — до 89,0 [52,8; 128,4] Ед/л; повышение АСТ: в VI группе до 144,1 [88,3; 195,3] Ед/л, в VII — до 159,1 [88,3; 220,7] Ед/л; повышение глюкозы: в VI группе — до 6,8 [5,1; 8,3] ммоль/л, в VII группе — до 7,3 [5,4; 8,9] ммоль/л; повышение аммиака в капиллярной крови: в VI группе — до 117 [88; 125] мкмоль/л, в VII группе — до 129 [99; 130] мкмоль/л. По данным общего анализа мочи диагностировали повышение удельного веса: в VI группе — до 1013 [1009; 1030] г/л и в VII группе — до 1014 [1010; 1032] г/л.

В VI группе на фоне начала использования исследуемых препаратов на 3-и сутки диагностировали снижение концентрации лейкоцитов в крови, СОЭ, удельного веса мочи, уровня белка в моче, АЛТ, глюкозы в крови в сравнении с первыми сутками. У пациентов VII группы сохранялись высокие значения лабораторных показателей, уровень аммиака в капиллярной крови увеличился до 131 [94; 144] мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ), мочевины — до 13,7 [9,8; 16,9] ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ), креатинина — до 119 [93; 131] мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с 1-и сутками. Для обеих групп низким оставался уровень лимфоцитов в крови.

К 5-м суткам в VI группе диагностировали восстановление уровня лимфоцитов крови до 19,9 [15,7; 21,9]% (на -16,3%,  $p \leq 0,05$ ), снижение уровня АЛТ до 49,2 [44,2; 54,2] Ед/л (на -46,2%,  $p \leq 0,01$ ) и АСТ до 85,0 [83,2; 90,8] Ед/л (на -40,9%,  $p \leq 0,01$ ) в венозной крови, аммиака в капиллярной крови до 75 [69; 81] мкмоль/л (на -35,8%,  $p \leq 0,001$ ) в сравнении с первыми сутками. В VII группе к 5-м суткам диагностировали незначительно снижение уровня мочевины, билирубина, АСТ, глюкозы в сравнении с первыми сутками. В данной группе сохранялись низкий уровень лимфоцитов (15,7 [14,1; 17,3]%,  $p \leq 0,05$ ) и низкий уровень общего белка (60,6 [56,4; 63,8] г/л,  $p \leq 0,05$ ), высокие значения АЛТ — 91,3 [65,9; 110,7] Ед/л ( $p \leq 0,001$ ) и АСТ — 132,3 [84,2; 165,7] Ед/л ( $p \leq 0,001$ ) в крови в сравнении с VI группой.

К 7-м суткам у пациентов VI группы наблюдали статистически значимое снижение АЛТ до 42,3 [25,9; 48,7] Ед/л (в 2,2 раза,  $p \leq 0,001$ ), АСТ до 40,9 [35,3; 55,1] Ед/л (в 3,5 раза,  $p \leq 0,001$ ), уровня аммиака в капиллярной крови до 35 [20; 58] мкмоль/л (в 3,3 раза,  $p \leq 0,001$ ), повышение лимфоцитов крови до 21,7 [17,1; 25,3]% (в 0,8 раза,  $p \leq 0,05$ ) в сравнении с 1-и сутками наблюдения. С другой стороны, у пациентов VII группы к 7-м суткам сохранялись высокие значения АЛТ — 51,7 [50,9; 81,4]

Ед/л ( $p \leq 0,05$ ), АСТ — 52,1 [50,2; 71,4] Ед/л ( $p \leq 0,05$ ), аммиака в капиллярной крови — 74 [72; 100] мкмоль/л ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с VI группой.

В первые сутки в обеих группах диагностировали повышение рН артериальной крови выше 7,4, повышение концентрации лактата в капиллярной крови: в VI группе — до 3,6 [3,1; 4,2] ммоль/л, в VII группе — до 3,8 [3,1; 4,5] ммоль/л, снижение  $p\text{aCO}_2$ : в VI группе — до 31,5 [30,2; 32,6] мм рт. ст., в VII группе — до 30,1 [26,1; 31,6] мм рт. ст., что значительно ниже, чем в группе контроля (Таблица 88).

Таблица 88 — Изменения кислотно-основного состояния у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проведенного лечения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов	
		VI, n = 35	VII, n = 35
Артериальная кровь			
рН 7,41 [7,31; 7,44]	1	7,45 [7,45; 7,46] <sup>£</sup>	7,46 [7,45; 7,46] <sup>δ</sup>
	3	7,42 [7,39; 7,44] <sup>*</sup>	7,42 [7,31; 7,43] <sup>*</sup>
	5	7,39 [7,35; 7,41] <sup>*</sup>	7,41 [7,31; 7,43] <sup>*</sup>
	7	7,37 [7,33; 7,40] <sup>*</sup>	7,40 [7,31; 7,40] <sup>*</sup>
рО <sub>2</sub> , мм рт. ст. 94,5 [91,2; 97,8]	1	101,0 [98,9; 105,5] <sup>£</sup>	101,2 [100,5; 102,4] <sup>δ</sup>
	3	100,2 [98,7; 103,9] <sup>£</sup>	101,1 [100,0; 102,3] <sup>δ</sup>
	5	97,7 [96,9; 99,4] <sup>*,%</sup>	101,7 [100,3; 102,9] <sup>δ</sup>
	7	93,1 [91,4; 100,2] <sup>*,%</sup>	96,2 [95,6; 98,1] <sup>**</sup>
рСО <sub>2</sub> , мм рт. ст. 35,6 [32,2; 37,8]	1	31,5 [30,2; 32,6] <sup>££</sup>	30,1 [26,1; 31,6] <sup>δδ</sup>
	3	33,7 [32,4; 35,1] <sup>£,*,%</sup>	30,3 [27,2; 33,8] <sup>δδ</sup>
	5	35,4 [31,9; 37,2] <sup>**,%</sup>	33,1 [30,1; 35,7] <sup>δ,*</sup>
	7	36,5 [35,3; 38,7] <sup>*,%</sup>	36,7 [32,5; 38,2] <sup>**</sup>
Лактат, ммоль/л 1,3 [1,1; 1,5]	1	3,6 [3,1; 4,2] <sup>£££</sup>	3,8 [3,1; 4,5] <sup>δδδ</sup>
	3	2,7 [2,1; 3,5] <sup>££,**,%%</sup>	4,3 [3,6; 5,1] <sup>δδδ,*</sup>
	5	1,9 [1,0; 2,1] <sup>***,%%,%%</sup>	4,1 [3,0; 4,4] <sup>δδδ,*</sup>
	7	1,3 [1,1; 1,8] <sup>***,%%,%%</sup>	1,5 [1,1; 1,9] <sup>***</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и VI группой <sup>£</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>££</sup> —  $p \leq 0,01$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и VII группой <sup>δ</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>δδ</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>δδδ</sup> —  $p \leq 0,001$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между VI и VII группой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>%%%</sup> —  $p \leq 0,001$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\*\*\*</sup> —  $p \leq 0,001$  в сравнении с 1-и сутками

За счет коррекции КОС инфузией ощелачивающих растворов в обеих группах рН артериальной крови с 3-х суток терапии не отличался от группы контроля.

Начиная с 3-х суток в VI группе диагностировали уменьшение уровня лактата в капиллярной крови до 2,7 [2,1; 3,5] ммоль/л на 25% ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении с 1-и сутками. С другой стороны, в VII группе, несмотря на проводимую терапию, увеличился уровень лактата в капиллярной крови до 4,3 [3,6; 5,1] ммоль/л, на 13,1% ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с 1-и сутками.

К 5-м суткам на фоне проводимой терапии исследуемыми препаратами у пациентов VI группы уровень лактата в капиллярной крови уменьшился до 1,9 [1,0; 2,1] ммоль/л на 47,2% ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с 1-и сутками, наоборот, в VII группе уровень лактата в капиллярной крови сохранялся на уровне 4,1 [3; 4,4] ммоль/л и только к 7-м суткам в данной группе диагностировали восстановление показателей КОС.

В 1-е сутки делирия в обеих группах диагностировали достоверное повышение СИ, УИ,  $DO_2$ , преобладание гиперкинетического режима кровообращения в сравнении с группой контроля (Таблица 89).

Таблица 89 — Изменения показателей объемного компонента транспорта кислорода у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проведенного лечения, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов	
		VI, n = 35	VII, n = 35
СИ, л × мин <sup>-1</sup> /м <sup>2</sup> 2,9 [2,4; 3,1]	1	4,1 [3,7; 4,4] <sup>ff</sup>	4,2 [3,9; 4,4] <sup>dd</sup>
	3	3,6 [3,2; 3,9] <sup>ff,*,%%</sup>	4,7 [4,3; 4,8] <sup>dd,*</sup>
	5	3,2 [3,0; 3,8] <sup>ff,*,%%</sup>	4,6 [3,5; 4,8] <sup>dd,*</sup>
	7	2,7 [2,0; 3,1] <sup>ff,*,%%</sup>	3,5 [3,4; 4,1] <sup>dd,*</sup>
УИ, мл/м <sup>2</sup> 39,7 [37,6; 42,8]	1	43,9 [38,9; 45,8] <sup>ff</sup>	43,2 [39,2; 46,2] <sup>dd</sup>
	3	41,7 [35,3; 46,1] <sup>ff,*,%</sup>	47,7 [46,9; 50,3] <sup>dd,*</sup>
	5	40,2 [30,1; 43,5] <sup>ff,*,%%</sup>	47,5 [45,0; 48,8] <sup>dd,*</sup>
	7	39,1 [30,1; 39,3] <sup>ff,*,%%</sup>	41,3 [40,4; 44,2] <sup>dd,*</sup>
$DO_2$ , мл/(мин × м <sup>2</sup> ) 530,3 [527,4; 551,1]	1	681,3 [631,6; 691,4] <sup>ff</sup>	687,6 [644,6; 691,2] <sup>dd</sup>
	3	676,5 [632,3; 690,3] <sup>ff,*,%</sup>	692,7 [631,4; 697,1] <sup>dd,*</sup>
	5	547,5 [502,3; 561,3] <sup>ff,*,%%</sup>	690,7 [627,1; 697,9] <sup>dd,*</sup>
	7	524,5 [513,3; 589,3] <sup>ff,*,%%</sup>	596,2 [580,1; 604,2] <sup>dd,*</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и VI группой <sup>f</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>ff</sup> —  $p \leq 0,01$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и VII группой <sup>d</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>dd</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>ddd</sup> —  $p \leq 0,001$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между VI и VII группой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>%%%</sup> —  $p \leq 0,001$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\*\*\*</sup> —  $p \leq 0,001$  в сравнении с 1-и сутками

В данный временной период в обеих группах показатель, отражающий доставку кислорода тканям, был повышен вследствие высокого значения СИ и  $раО_2$ .

В период 3-х суток по значениям СИ, УИ,  $DO_2$  VI и VII группы имели статистически значимые отличия между собой. В VI группе наметилась тенденция к снижению данных показателей. В VII группе, наоборот, наблюдали повышение данных показателей по причине усиления интенсивности психоза.

К 5-м суткам в VI группе отмечали стабилизацию показателей объемного компонента транспорта кислорода и кислородного баланса организма. В VII группе сохранились статистически значимые высокие значения СИ, УИ,  $DO_2$  в сравнении с VI группой и группой контроля.

К 7-м суткам в VII группе, несмотря на проводимую терапию, диагностировали незначительное снижение СИ до 3,5 [3,4; 4,1] л×мин<sup>-1</sup>/м<sup>2</sup> на 16,6% ( $p \leq 0,05$ ), УИ до 41,3 [40,4; 44,2] мл/м<sup>2</sup> ( $p \leq 0,05$ ),  $DO_2$  до 596,2 [580,1; 604,] мл/(мин×м<sup>-2</sup>) на 13,2% ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с 1-и сутками наблюдения, при этом, показатели статистически значимо отличались от группы контроля и VI группы.

В 1-е сутки делирия в обеих группах было отмечено статистически значимое повышение объема потребления кислорода, коэффициента утилизации кислорода, снижение коэффициента использования кислорода и низкая артерио-венозная разница по кислороду в сравнении с контрольной группой. Снижение КИО<sub>2</sub> зависело и от высокого значения МОД по причине тахипноэ, регистрируемого в активном периоде психоза (Таблица 90).

Начиная с 3-х суток терапии в VI группе, наблюдали постепенное снижение  $VO_2$  до 237,9 [200,0; 254,5] мл/(мин×м<sup>-2</sup>) ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с 1-и сутками, однако, как и в VII группе, значение  $KУO_2$ , КИО<sub>2</sub>,  $avDO_2$  отличались от группы контроля.

К 5-м суткам терапии в VI группе потребление кислорода, коэффициент его использования и коэффициент утилизации кислорода тканями не имели статистически значимой разницы с показателями контрольной группы, как и значение  $avDO_2$ . Противоположная тенденция отмечалась в VII группе, где на фоне выраженных проявлений интоксикационного делирия, коэффициент использования кислорода тканями оставался статистически значимо ниже, чем в группе контроля и VI группе. Данный показатель снизил свое значение в сравнении с 1-и сутками наблюдения на -7,7% ( $p \leq 0,05$ ). В данной группе артериовенозная разница по кислороду сохранялась в

пределах низких значений до 22,7 [20,4; 34,5] мл/л ( $p \leq 0,001$ ) по причине высокого объема потребления кислорода до 255,3 [210,3; 262,1] мл/(мин $\times$ м<sup>2</sup>) ( $p \leq 0,001$ ) чем в VI группе (Таблица 90).

Таблица 90 — Показатели тканевого компонента транспорта кислорода у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проведенного лечения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов	
		VI, n = 35	VII, n = 35
VO <sub>2</sub> , мл/(мин $\times$ м <sup>2</sup> ) 148,8 [133; 163,8]	1	249,9 [212,4; 268,1] <sup>£££</sup>	247,6 [220,1; 259,2] <sup>δδδ</sup>
	3	237,9 [200,0; 254,5] <sup>£££,*,%</sup>	259,2 [213,3; 265,3] <sup>δδδ,*</sup>
	5	158,9 [132,1; 181,1] <sup>£,***,%%%</sup>	255,3 [210,3; 262,1] <sup>δδδ,*</sup>
	7	143,1 [130,0; 171,0] <sup>***,%%%</sup>	207,1 [185,3; 210,2] <sup>δ,***</sup>
КИО <sub>2</sub> , мл/л 37,8 [37,4; 38,2]	1	28,7 [24,1; 30,4] <sup>£</sup>	28,4 [24,5; 29,5] <sup>δδ</sup>
	3	33,4 [30,0; 35,9] <sup>£,*,0%</sup>	26,2 [23,1; 27,9] <sup>δδ,*</sup>
	5	34,3 [32,9; 38,4] <sup>*,0%</sup>	26,4 [22,2; 27,8] <sup>δδ,*</sup>
	7	36,7 [35,1; 38,9] <sup>*,0%</sup>	30,1 [28,1; 35,2] <sup>δ,*</sup>
КУО <sub>2</sub> , % 28 [26,9; 30,1]	1	35,9 [33,6; 38,1] <sup>££</sup>	35,8 [34,2; 37,5] <sup>δδ</sup>
	3	35,1 [31,7; 37,1] <sup>£,*,0%</sup>	37,5 [33,8; 38,7] <sup>δδ,*</sup>
	5	28,7 [26,4; 32,9] <sup>**,%</sup>	36,8 [33,2; 37,1] <sup>δδ,*</sup>
	7	27,3 [25,8; 29,1] <sup>**</sup>	34,2 [31,1; 35,1] <sup>δ,*</sup>
avDO <sub>2</sub> , мл/л 52,9 [49,4; 56,4]	1	24,7 [20,9; 27,8] <sup>£££</sup>	23,6 [20,3; 25,4] <sup>δδδ</sup>
	3	26,7 [22,5; 33,2] <sup>£££,*,%</sup>	21,1 [20,1; 23,3] <sup>δδδ,*</sup>
	5	48,7 [37,7; 52,1] <sup>***,%%%</sup>	22,7 [20,4; 34,5] <sup>δδδ,*</sup>
	7	51,4 [45,0; 54,9] <sup>***,%%%</sup>	43,7 [42,0; 45,7] <sup>δ,***</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и VI группой <sup>£</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>££</sup> —  $p \leq 0,01$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и VII группой <sup>δ</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>δδ</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>δδδ</sup> —  $p \leq 0,001$ ; межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между VI и VII группой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>%%</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>%%%</sup> —  $p \leq 0,001$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\*\*\*</sup> —  $p \leq 0,001$  в сравнении с 1-и сутками

В VII группе, только начиная с 7-х суток лечения наблюдали значимое снижение VO<sub>2</sub>, КУО<sub>2</sub>, повышение КИО<sub>2</sub> и avDO<sub>2</sub> в сравнении с 1-и сутками, однако их значения отличались от контрольной группы.

В ходе изучения изменений показателей жидкостных секторов у пациентов с делирием в период 1-х суток в обеих группах преобладала относительная внеклеточ-

ная и внутриклеточная дегидратация, на фоне потери общего объема жидкости, гипосмолярности плазмы и низкого содержания электролитов в крови (Таблица 91).

Таблица 91 — Изменения показателей водно-электролитного баланса и жидкостных секторов организма у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проведенного лечения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель/значение в группе контроля	Сутки	Группа пациентов	
		VI, n = 35	VII, n = 35
ВнуКЖ, % 0,1 [0,1; 0,3]	1	-3,9 [-2,1; -7,2] <sup>fff</sup>	-3,5 [-2,1; -6,3] <sup>ddd</sup>
	3	1,4 [-0,8; 2,4] <sup>t,***</sup>	1,9 [-0,7; 3,9] <sup>dd,***</sup>
	5	0,7 [0,2; 0,9] <sup>%%,***</sup>	1,5 [0,4; 1,9] <sup>dd,***</sup>
	7	0,7 [0,1; 0,9] <sup>***</sup>	0,4 [0,2; 1,1] <sup>***</sup>
ВнеКЖ, % -0,8 [-0,2; -1,6]	1	-3,8 [-1,7; -6,1] <sup>fff</sup>	-3,5 [-1,4; -6,2] <sup>ddd</sup>
	3	-2,7 [-2,0; -7,1] <sup>fff,***</sup>	-2,7 [-2,0; -7,2] <sup>ddd,***</sup>
	5	-0,9 [-0,2; -1,8] <sup>%%,***</sup>	-2,2 [-1,1; -3,5] <sup>dd,***</sup>
	7	-0,8 [-0,1; -1,6] <sup>***</sup>	-1,1 [-0,2; -2,2] <sup>***</sup>
ООЖ, % 0,7 [-0,1; 1,3]	1	-2,9 [-2,0; -5,4] <sup>fff</sup>	-2,9 [-1,5; -5,7] <sup>ddd</sup>
	3	-3,1 [-2,7; -4,4] <sup>fff,%,*</sup>	-4,8 [-2,5; -5,9] <sup>ddd,***</sup>
	5	0,8 [-0,4; 1,8] <sup>***</sup>	-1,9 [-0,5; -3,1] <sup>dd,*</sup>
	7	0,7 [-0,3; 1,7] <sup>***</sup>	0,6 [-0,4; 1,5] <sup>***</sup>
K <sup>+</sup> , ммоль/л 4,1 [3,9; 4,2]	1	3,3 [2,9; 3,8] <sup>t</sup>	3,2 [2,9; 3,7] <sup>dd</sup>
	3	3,7 [3,4; 4,1] <sup>t,*</sup>	3,7 [3,2; 3,9] <sup>dd</sup>
	5	4,1 [3,5; 4,4] <sup>*</sup>	3,8 [3,3; 4,0] <sup>*</sup>
	7	4,3 [3,8; 4,6] <sup>*</sup>	4,0 [3,3; 4,4] <sup>**</sup>
СГ, ммоль/л 101 [98; 105]	1	94,4 [91,1; 96,7] <sup>t</sup>	93,4 [90,5; 94,9] <sup>dd</sup>
	3	99,7 [90,1; 100,7] <sup>t,*</sup>	95,7 [93,9; 96,3] <sup>dd,%</sup>
	5	102,3 [92,1; 109,8] <sup>*</sup>	98,1 [95,7; 100,3] <sup>dd,*</sup>
	7	111,0 [101,1; 113,2] <sup>*</sup>	111,1 [100,7; 112,8] <sup>**</sup>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л 139 [135; 142]	1	133,2 [132,1; 134,2] <sup>t</sup>	133,0 [132,1; 134,3] <sup>dd</sup>
	3	139,0 [132,1; 147,1] <sup>*</sup>	135,0 [133,0; 137,5] <sup>dd,%</sup>
	5	141,1 [134,8; 145,6] <sup>*</sup>	138,7 [130,0; 139,7] <sup>*</sup>
	7	145,1 [137,7; 149,0] <sup>*</sup>	143,2 [137,0; 149,7] <sup>**</sup>
Осм, плазмы, мОсм/л 288 [285; 292]	1	280 [275; 284] <sup>t</sup>	278 [272; 284] <sup>dd</sup>
	3	283 [281; 288] <sup>t</sup>	281 [279; 283] <sup>dd,%</sup>
	5	286 [279; 288] <sup>*</sup>	284 [281; 287] <sup>*</sup>
	7	288 [281; 289] <sup>*</sup>	285 [281; 291] <sup>**</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между группой контроля и VI группой <sup>t</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>fff</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между группой контроля и VII группой <sup>δ</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>ddd</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>ddd</sup> —  $p \leq 0,001$ ; между VI и VII группой <sup>%</sup> —  $p \leq 0,05$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ , <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\*\*\*</sup> —  $p \leq 0,001$  в сравнении с 1-и сутками

В 1-е сутки клинически обращали на себя внимание сухость кожных покровов, особенно в подмышечных и паховых областях, сухость языка, тахикардия, тахипноэ, угнетение перистальтики кишечника. С парезом кишечника и, как следствие, задержкой пассажа кишечного содержимого связывали дисбаланс водных секторов и общую дегидратацию организма.

К 3-м суткам в обеих группах, на пике выраженности метаболического лактацидоза и психотической симптоматики, при низком осмотическом давлении плазмы и низком уровне электролитов сохранялась внеклеточная дегидратация при относительной внутриклеточной гипергидратации, более выраженной в VII группе. Причиной перераспределения клеточной жидкости во внеклеточный сектор, как и общей дегидратации организма, стали последствия нейроадаптивного сдвига, сопутствующие делирию.

К 5-м суткам у пациентов VI группы на фоне введения в интенсивную терапию многокомпонентного препарата, содержащего сукцинат и аргинина глутамат, восстановился электролитный баланс, баланс жидкостных секторов с равномерным восполнением объема ВнутКЖ до 0,7 [0,2; 0,9]% ( $p \leq 0,001$ ), ВнеКЖ до -0,9 [-0,2; -1,8]% ( $p \leq 0,001$ ) и ООЖ до 0,8 [-0,4; 1,8]% ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с 1-и сутками. В данной группе осмотическое давление плазмы по своему значению статистически значимо не отличалось от контрольной группы, как и концентрация в крови электролитов —  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Na^+$ . В VII группе также наблюдали положительную динамику, по своим значениям электролиты крови ( $K^+$ ,  $Na^+$ ) не отличались от контрольной группы и VI группы.

К 7-м суткам обе группы пациентов по показателям ВнутКЖ, ВнеКЖ, ООЖ статистически значимо между собой не отличались.

В ходе изучения влияния проводимой терапии на когнитивные функции пациентов с интоксикационным делирием между группами отмечалась статистическая разница по выраженности общего балла по шкале MoCA (Таблица 92).

Следует отметить, что к 7-м суткам терапии у пациентов VI группы было отмечено значимое улучшение когнитивных функций и повышение общего балла — до 17 [15; 23] баллов, в 4 раза ( $p \leq 0,001$ ), в сравнении с 5-и сутками, в VII группе сохранялись грубые нарушения интеллектуально-мнестических функций.

Таблица 92 — Динамика изменений когнитивных функций у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проведенного лечения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Шкала оценки	Группа пациентов	Сутки наблюдения			
		1-е	3-е	5-е	7-е
MoCA, балл	VI, n = 35	0	0	4 [2; 7]	17 [15; 23] <sup>***</sup>
	VII, n = 35	0	0	3,5 [1; 5]	3,5 [1; 5] <sup>o</sup>

Примечание: межгрупповые отличия по критерию Манна-Уитни между VI и VII группой <sup>o</sup> —  $p \leq 0,001$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,001$  в сравнении с 5-и сутками

Положительное влияние использования многокомпонентного препарата, содержащего сукцинат и аргинина глутамат, также было доказано по степени выраженности постпсихотического астенического синдрома. Так, в VI группе в периоде после редукции интоксикационного делирия преобладали лица с умеренно выраженным астеническим синдромом — 12 (60%) пациентов ( $\chi^2 = 22,8$ ,  $p = 0,01$ ), в VII группе — с выраженным астеническим синдромом — 9 (60%) пациентов ( $\chi^2 = 10,9$ ,  $p = 0,02$ ) (Таблица 93).

Таблица 93 — Выявленности постпсихотического астенического синдрома у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием в зависимости от проведенного лечения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Группа пациентов	Степень выраженности постпсихотического астенического синдрома		
	Слабо выраженный	Умеренно выраженный	Выраженный
VI, n=35, абс. (%)	6 (30)	12 (60) <sup>*</sup>	2 (10)
VII, n=35, абс. (%)	2 (13,3)	4 (26,7)	9 (60) <sup>*</sup>

Примечание: межгрупповые отличия распределения признака по критерию  $\chi^2$ , с уровнем значимости <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$

При оценке общего клинического впечатления по шкале CGI-S тяжесть делирия в обеих группах в период 1-х суток расценивалась как «тяжелая» с общим показателем равным 6 [6; 6] баллов (Рисунок 18). Начиная с 3-х суток у пациентов VI группы, на фоне проводимой терапии, тяжесть заболевания изменилась до 5 [5; 5] баллов ( $p \leq 0,05$ ), что соответствовало «выраженным расстройствам», а к 7-м суткам — до 3

[3; 3] баллов ( $p \leq 0,001$ ), что соответствовало «легким расстройствам». С другой стороны, в VII группе в период с 3-х по 5-е сутки тяжесть состояния пациентов соответствовала категории «самые тяжелые расстройства», на 7-е сутки — как «умеренные расстройства», общий показатель тяжести по шкале снизился до 4 [4; 4] баллов.

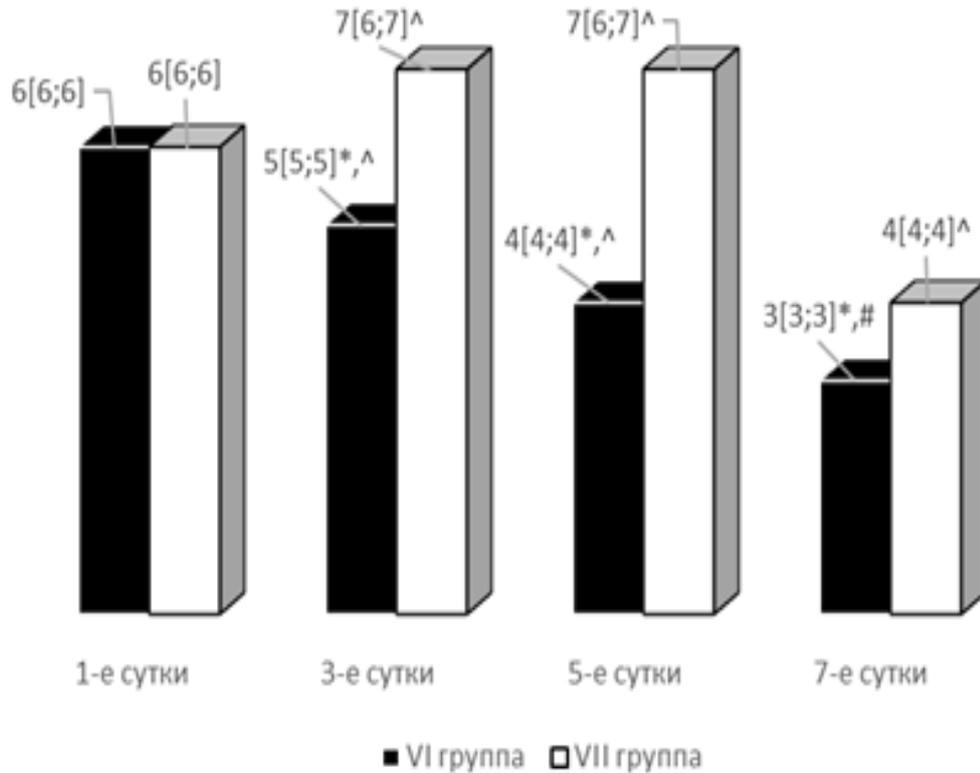


Рисунок 18 — Сравнительная оценка тяжести течения интоксикационного делирия по шкале CGI-S в баллах у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК на фоне терапии: основная группа (VI группа обозначена черным цветом) и группа сравнения (VII группа — обозначена белым цветом); по шкале абсцисс — сутки наблюдения; межгрупповое отличие по критерию Манна-Уитни \* —  $p \leq 0,01$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона ^ —  $p \leq 0,01$ ; # —  $p \leq 0,001$  в сравнении с 1-и сутками

При оценке динамики общего клинического впечатления и изменений выраженности делирия по шкале CGI-I на фоне терапии в VI группе к 3-м суткам состояние пациентов оставалось «без изменений», к 5-м суткам подходило под критерии — «значительное улучшение», а к 7-м — «очень значительное улучшение». С другой стороны, в VII группе к 3-м суткам динамика развития заболевания расценивалась как «минимальное ухудшение», к 5-м суткам оставалось «без изменений» и только к 7-м соответствовало критериям «минимальное улучшение» (Рисунок 19).

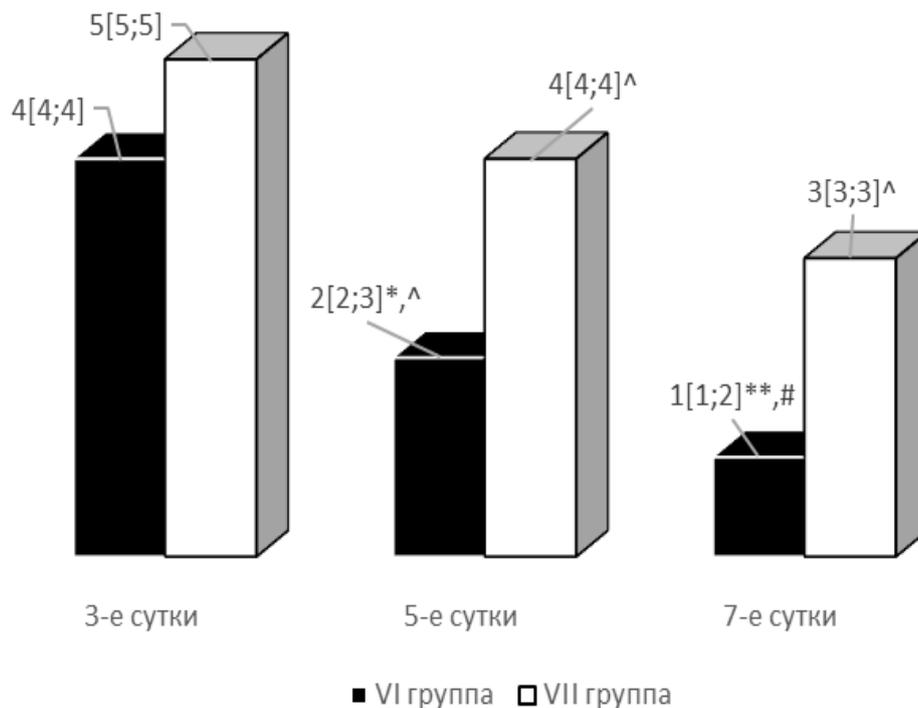


Рисунок 19 — Сравнительная оценка общего клинического впечатления динамики выраженности интоксикационного делирия по шкале CGI-I в баллах у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК на фоне терапии: основная группа (VI группа обозначена черным цветом) и группа сравнения (VII группа — обозначена белым цветом); по шкале абсцисс — сутки наблюдения; межгрупповое отличие по критерию Манна-Уитни \* —  $p \leq 0,01$ , \*\* —  $p \leq 0,001$ ; внутригрупповые отличия по критерию Уилкоксона ^ —  $p \leq 0,01$ ; # —  $p \leq 0,001$  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 VII группе на фоне комплексной терапии данный временной показатель был статистически значимо больше и составил 10 [7; 14] суток. Общая продолжительность нахождения пациентов в ОРИТ и в стационаре была статистически значимо меньше в VI группе ( $p=0,04$ ). Количество осложнений в VI группе составило 4 (11,4%) случая, в VII группе 13 (37,1%) ( $\chi^2=3,8$ ,  $p=0,04$ ). Из осложнений в обеих группах преобладала нозокомиальная пневмония (Таблица 94).

Таблица 94 — Осложнения и исходы течения острых отравлений прекурсорами ГОМК, осложненных интоксикационным делирием в зависимости от проведенного лечения

Показатель	Группа пациентов		p
	VI, n = 35	VII, n = 35	
Длительность делирия, сутки, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	7 [6; 8]	10 [7; 14]	<b>0,01<sup>#</sup></b>
Длительность пребывания пациентов в ОРИТ, сутки, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	7 [6; 8]	10 [7; 14]	<b>0,01<sup>#</sup></b>
Длительность пребывания пациентов в стационаре, сутки, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10 [8; 12]	11,5 [9; 16]	<b>0,04<sup>#</sup></b>
Частота развития осложнений, абс. (%) всего, в том числе:	4 (11,4)	13 (37,1)	<b>0,04<sup>*</sup></b>
Нозокомиальная пневмония, абс. (%)	4 (11,4)	13 (37,1)	<b>0,04<sup>*</sup></b>
Системный рабдомиолиз, абс. (%)	-	1 (2,8)	-

Примечание: <sup>#</sup> — межгрупповые отличия между VI и VII группой по критерию Манна-Уитни; <sup>\*</sup> — отличие распределения признака по критерию  $\chi^2$

Таким образом, клинический эффект на фоне проводимой терапии в группе пациентов с использованием многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, диагностировали начиная с 5-х суток лечения, а к 7-м суткам данный фармакологический подход позволил восстановить метаболические процессы в тканях, редуцировать явления делирия, улучшить когнитивные функции, снизить выраженность постинтоксикационной астении, частоту осложнений, длительность пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре. Кроме того, было доказано, что использование данного подхода к терапии позволило в короткий срок устранить явления гипоксии тканей за счет редукции лактат-ацидоза, нормализовать показатели КОС, объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода, стабилизировать состояние водно-электролитного баланса и жидкостных секторов организма. Следует указать, что положительное влияние на структуру и выраженность делирия, с одной стороны, было обусловлено использованием в лечении янтарной кислоты в большой суточной дозировке, позволяющей усилить интенсивность аэробного гликолиза, а также направить процесс окисления по наиболее экономичному пути. С другой стороны, уменьшение длительности интоксикационного делирия было обусловлено снижением гипераммониемии на фоне использования аргинина глутамата.

У пациентов группы сравнения (VII группа), несмотря на проводимую терапию, в течение всего периода наблюдения преобладали выраженные метаболические нарушения, нарушения КОС, тканевого и объемного компонентов транспорта кислорода, нарушения состояния жидкостных секторов и водно-электролитного баланса. Данные факторы способствовали не только более длительному течению делирия до 10 [7; 14] суток, но и формированию осложнений в 37,1% случаев.

## **8.2 Клиническая эффективность локальной гипотермии в составе комплексной терапии в лечении пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием**

В ряде исследований представлена эффективность использования локальной гипотермии в лечении пациентов с различной патологией, в том числе алкоголизмом [75, 81, 111, 187, 309, 369].

Для проведения локальной гипотермии использовали отечественный аппарат АТГ-01 («КриоТехноМед», Россия) [69]. Процедуру выполняли пациентам с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК (основная группа, VIII группа) в утреннее время. Продолжительность ее составила 3 часа. Выраженность интоксикационного делирия оценивали по шкале DRS-R-98 до начала процедуры, после ее окончания и через 3 часа после ее проведения. В группу сравнения вошли пациенты с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, которым проводили комплексную терапию (VII группа).

Пациенты основной группы и группы сравнения при первичном осмотре по возрасту и выраженности интоксикационного делирия согласно шкале DRS-R-98 между собой не отличались. В клинической картине интоксикационного делирия преобладали истинные устрашающие слуховые и зрительные галлюцинации, тревога, психомоторное возбуждение на фоне помрачения сознания. В период после выполнения локальной гипотермии в VIII группе наблюдали значительное повышение общей выраженности делирия по шкале DRS-R-98 до 29 [27; 29] баллов ( $p \leq 0,001$ ), на 20,8% больше в сравнении со значением данного показателя до проведения процедуры (Таблица 95).

Таблица 95 — Оценка клинико-психопатологической симптоматики у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием на фоне локальной гипотермии в составе комплексной терапии, по шкале DRS-R-98, балл, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатели	Период	VIII группа (n = 10)
Бредовые идеи, балл	До процедуры	1 [0; 1]
	После процедуры	3 [3; 3] <sup>***</sup>
	+3 часа	1 [0; 1] <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>
Речь, балл	До процедуры	1 [1; 1]
	После процедуры	2 [2; 2] <sup>**</sup>
	+3 часа	1 [1; 1] <sup>&amp;&amp;</sup>
Двигательное возбуждение, балл	До процедуры	2 [2; 2]
	После процедуры	3 [3; 3] <sup>**</sup>
	+3 часа	2 [2; 2] <sup>&amp;&amp;</sup>
Нарушение внимания, балл	До процедуры	2 [2; 2]
	После процедуры	3 [3; 3] <sup>**</sup>
	+3 часа	2 [2; 2] <sup>&amp;&amp;</sup>
Общий балл	До процедуры	24 [21; 24]
	После процедуры	29 [27; 29] <sup>***</sup>
	+3 часа	24 [21; 24] <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>

Примечание: внутригрупповые отличия между периодом до процедуры и периодом после ее проведения по критерию Уилкоксона <sup>\*\*</sup> —  $p \leq 0,01$ , <sup>\*\*\*</sup> —  $p \leq 0,001$ ; внутригрупповые отличия между периодом после проведения процедуры и периодом через +3 часа после ее проведения по критерию Уилкоксона <sup>&&</sup> —  $p \leq 0,01$ ; <sup>&&&</sup> —  $p \leq 0,001$

В клинической картине в период после выполнения локальной гипотермии наблюдали усиление двигательного беспокойства, тревоги, психотических симптомов в структуре делирия. Через 3 часа после окончания проведения локальной гипотермии общая выраженность делирия по шкале DRS-R-98 снизилась до прежних значений — 24 [21; 24] балла.

Данные изменения состояния пациентов указанной группы были расценены как «нежелательное явление». В связи с этим применение локальной гипотермии было прекращено. Пациентам продолжили использование комплексной терапии. В ходе дальнейшего наблюдения группы не имели отличий по общей продолжительности делирия, длительности пребывания пациентов в ОРИТ и в стационарных условиях, по количеству случаев осложнений (Таблица 96).

Таблица 96 — Осложнения и исходы лечения пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием на фоне проводимой локальной гипотермии

Показатель	Группа пациентов		p
	VIII, n = 10	VII, n = 35	
Длительность делирия, сутки, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10 [5; 12]	10 [7; 14]	0,58 <sup>#</sup>
Длительность пребывания пациентов в ОРИТ, сутки, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10 [5; 12]	10 [7; 14]	0,58 <sup>#</sup>
Длительность пребывания пациентов в стационаре, сутки, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	11 [9; 15]	11,5 [9; 16]	0,47 <sup>#</sup>
Частота развития осложнений, абс. (%) всего, в том числе:	2 (20,0)	13 (37,1)	0,45 <sup>*</sup>
Нозокомиальная пневмония, абс. (%)	2 (20,0)	13 (37,1)	0,45 <sup>*</sup>
Системный рабдомиолиз, абс. (%)	-	1 (2,8)	-

Примечание: <sup>#</sup> — межгрупповые отличия между VIII и VII группой по критерию Манна-Уитни; <sup>\*</sup> — отличие распределения признака по критерию  $\chi^2$

Таким образом, при использовании в составе комплексной терапии локальной гипотермии у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием, наблюдали развитие «нежелательного явления» в виде усиления интенсивности психотического синдрома в структуре делирия, что послужило поводом для прекращения ее использования. Данное обстоятельство не позволяет применять локальную гипотермию в составе комплексной терапии пациентам с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК.

### 8.3 Заключение к главе 8

Таким образом, на фоне проводимой терапии с использованием многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, улучшение психического состояния у пациентов с делирием вследствие острого отравления прекурсорами ГОМК наблюдали с 5-х суток, а к 7-м суткам его использования клинический эффект позволял диагностировать редукцию психоза. Доказано, что восстановление адекватного психического функционирования при использовании данного подхода происходило в более короткие сроки по сравнению с комплексной терапией, что может быть напрямую связано с воздействием сукцината на метаболические процессы, приводящие к снижению в крови концентрации лактата, продуцируемого и накапливающегося на ранних стадиях ги-

поксии тканей, а также благоприятного его влияния на объемный и тканевой компонент транспорта кислорода. Применение данного подхода позволило привести в равновесие состояние водно-электролитного баланса значительно быстрее, чем при использовании комплексной терапии. В свою очередь, снижение интенсивности психомоторного возбуждения в более короткие сроки у пациентов с делирием при использовании сукцината на основе янтарной кислоты в суточной дозировке 40 мл может быть связано со стимулированием синтеза  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в нейронах за счет шунта Робертса, по причине усиления интенсивности аэробного гликолиза. С другой стороны, активизация биохимических процессов нейтрализации и выведения из организма высокотоксичного метаболита обмена азотистых веществ — аммиака в результате использования аргинина глутамата способствовала более раннему восстановлению когнитивных процессов и уменьшению длительности психотического синдрома в структуре делирия по сравнению с комплексной терапией.

Отсутствие положительного эффекта от использования локальной гипотермии в лечении пациентов с делирием может быть объяснено отсутствием у данного метода влияния на основные звенья патогенеза, обуславливающие формирование и течение экзогенного психоза, в первую очередь связанные с нейромедиаторными и метаболическими нарушениями.

## ГЛАВА 9 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большое количество поступающих с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК в стационары скорой медицинской помощи, развитие жизнеопасных осложнений, и летальность определяют актуальность проблемы данных видов отравлений в клинической токсикологии. Клиническая картина острого отравления прекурсорами ГОМК проявляется расстройствами функции центральной нервной системы с развитием продуктивных и дефицитарных нарушений сознания, в более тяжелых случаях сопровождающихся нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ранним формированием метаболических расстройств, что определяет необходимость совершенствования существующих методов оказания медицинской помощи.

Эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК свидетельствует о неблагоприятной ситуации с данным видом отравлений. Результаты исследования частоты употребления прекурсоров ГОМК среди жителей 85 регионов РФ за период с 2021 по май 2023 гг., проведенного по указанию Государственного антинаркотического комитета [76], в полной мере не отражают многолетние тенденции распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК.

В ходе работы ретроспективный эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК на территории РФ позволил установить 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 наблюдался 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. В Омской области по показателю встречаемости, рассчитанному на 100 тыс. населения, регион значительно превышал показатели других регионов РФ в 2023 г. В ходе исследования было доказано, что в структуре всех отравлений наркотиками и психоактивными веществами отравления прекурсорами ГОМК занимают долю, равную по медианному пока-

зателю 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 госпитализировались лица мужского пола. Сочетанные формы приема прекурсоров ГОМК и других ПАВ диагностировали в 54,3% случаях. Больше всего токсиканты использовались пациентами вместе с синтетическим катиноном ( $\alpha$ -PVP). В целом полученные результаты эпидемиологического анализа подтверждают факт преобладания общей тенденции к увеличению распространенности наркотической зависимости среди лиц молодого возраста жителей мегаполиса [50, 76, 97].

В ходе ранее проведенных экспериментальных исследований доказано, что прекурсор ГОМК 1,4-БД относится к веществам первично депримирующего действия, а продукты его метаболизма (интермедиаты) – приводят к нарушению проведения и генерации нервного импульса [13, 16]. На сегодняшний день не разработаны критерии, позволяющие разделить острые отравления прекурсорами ГОМК по степени тяжести с учетом шкалы PSS, APACHE II, данных лабораторных и современных инструментальных методов исследования, включая КТ головного мозга, пупиллометрию и биоимпедансный анализ. Не установлены факторы, оказывающие влияние на тяжесть острого отравления и длительность нарушения сознания, не проведена оценка нейрокогнитивных нарушений у пациентов, перенесших острое отравление данными токсикантами. Не исследованы клинические характеристики преморбидного периода у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, особенности фоновой соматической патологии, осложнения и исходы.

В ходе настоящей работы было доказано, что с момента поступления пациентов в стационар, наряду с первичным депримирующим действием интермедиатов прекурсоров ГОМК, опосредованно приводящих к подавлению функциональной активности нейронов, ССС и дыхательной систем, наблюдаются 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 [77, 79, 163, 165, 285, 352]. При этом чаще при остром отравлении 1,4-БД встречались па-

циенты 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 подтверждается результатами ранее проведенных исследований в эксперименте [13]. По всей видимости, по причине нарушений водно-электролитного баланса и микроциркуляции, при остром отравлении прекурсорами ГОМК тяжелой степени по КТ головного мозга диагностировали цитотоксический отек белого вещества, снижение перфузионных параметров вещества головного мозга, что также подтверждается в работе В. А. Башарина (2011) [13].

В работе было доказано, что в группе пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК преобладают лица с систематическим характером употребления токсикантов. Было установлено, что острое отравление прекурсорами ГОМК легкой степени характеризовалось нарушениями со стороны центральной нервной системы в виде угнетения сознания до уровня умеренного оглушения (по шкале комы Глазго 13–14 баллов). При средней степени острого отравления данными токсикантами отмечались 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 гипокинетического 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 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 гипокинетического 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. Последствия острого отравления токсикантами тяжелой степени выражались в виде из-

менений биоэлектрической активности головного мозга с ирритацией 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 [8].

Следует отметить, что нейротоксическое действие прекурсоров ГОМК проявлялось нарушением высших корковых функций, выраженными изменениями биоэлектрической активности головного мозга, отклонением параметров пупиллометрии, нарушением соотношения нейрометаболитов Cho/Cr в белом веществе и коре головного мозга по данным МС-спектроскопии; снижением перфузионных параметров вещества головного мозга, развитием цитотоксического отека белого вещества головного мозга по данным КТ.

В период восстановления сознания в когнитивном профиле пациентов с острым отравлением 1,4-БД диагностировали грубые нарушения высших корковых функций, характерные для поражения преимущественно теменных отделов головного мозга, проявляющиеся нарушением плавности и переключаемости в моторной и мыслительной деятельности и нарушениями пространственных и квазипространственных представлений, снижением долговременной памяти и функции регуляции и контроля собственного поведения в раннем периоде после редукции токсикогенной стадии острого отравления. Полученные результаты исследования доказали, что когнитивный дефицит формируется при злоупотреблении ПАВ [59, 62]. 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 [117].

В группе пациентов с острым тяжелым отравлением прекурсорами ГОМК было установлено уменьшение начального диаметра зрачка и амплитуды его сужения, затягивание времени начала зрачковой реакции через 7,5 [6,4; 11,2] часа с момента госпитализации пациента по данным пупиллометрии, что свидетельствовало о преобладании парасимпатикотонии [173, 257].

В ходе работы было доказано, что длительность пребывания в состоянии с угнетением сознания зависела от тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК и сочетанного характера употребления прекурсоров ГОМК с другими ПАВ, потенцирующих первичный депримирующий эффект интермедиатов прекурсоров ГОМК [186].

В ранее проведенных исследованиях было доказано, что систематическое употребление прекурсоров ГОМК оказывает воздействие на нейромедиаторы и нейромодуляторы (ГАМК, глутамат, дофамин, серотонин, норадреналин и холинергические системы, нейростероидогенез и высвобождение окситоцина). Клинические эффекты интермедиатов прекурсоров ГОМК обусловлены воздействием на рецепторы ГАМК, корковые и лимбические структуры головного мозга [70, 148, 275, 289, 299, 365]. Установлено, что при нейрональной деполяризации происходит выброс ГОМК во внеклеточное пространство по кальций-зависимому механизму, что приводит к гиперполяризации в дофаминергических структурах и снижению выброса дофамина [206]. В свою очередь, резкое прекращение употребления прекурсоров ГОМК приводит к нарушению нейробиологических механизмов в виде синдрома отмены с непсихотическими и психотическими симптомами разной степени выраженности [365]. До настоящего времени в литературе не описаны клинко-психопатологические особенности, варианты течения острого отравления прекурсорами ГОМК, осложненного делирием, не проведена оценка факторов, обуславливающих его формирование, и предикторов, оказывающих влияние на длительность течения, с учетом данных лабораторных и инструментальных методов исследования, включая биоимпедансный анализ, не изучены осложнения и его исходы.

Несмотря на то, что в научных публикациях, посвященных алкогольному делирию, были описаны выраженные нарушения регуляции нейромедиаторных систем, церебральной гемодинамики, ликвородинамики, проницаемости ГЭБ, функции клеточных мембран, функции эндогенной опиоидной системы и обмена энкефалинов, расстройства функции внешнего дыхания и утилизации кислорода [9, 10, 38, 41, 119, 120, 126, 136, 290, 315], описан центральный антихолинергический синдром как причина формирования делирия [133], указана зависимость тяжести алкогольного делирия от разновидности употребления алкоголя [113], в свою очередь, данные вопросы при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, осложненных делирием, не были изу-

чены. В литературных источниках указано, что делирий, обусловленный систематическим употреблением ГОМК, имеет органическую природу и напоминает клиническую картину алкогольного делирия [242].

На сегодняшний день отсутствуют сведения об оценке изменений уровня лактата и свободного аммиака в капиллярной крови, нарушениях системы транспорта кислорода, центральной гемодинамики, водно-электролитного баланса, системы жидкостных секторов, показателей неспецифических факторов воспаления и факторов повреждения головного мозга при данном патологическом процессе.

В ходе исследования 209 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием, в сравнении с 45 пациентами с алкогольным делирием было установлено, что ведущим предрасполагающим фактором в его формировании является систематическое, ежедневное употребление 1,4-БД на протяжении больше одного года. При алкогольном делирии предрасполагающим фактором являлась длительная массивная алкоголизация на протяжении нескольких лет. Преморбидный фон у пациентов с алкогольным делирием характеризовался нарушением социальной адаптации и утратой семейных связей. У пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК наблюдали схожую картину в виде повышения толерантности к токсиканту, утраты ситуационного и количественного контроля, однако грубых изменений личности с интеллектуально-мнестическим снижением не отмечали. В 100% случаях у пациентов с делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК диагностировали признаки синдрома зависимости от прекурсоров. У данных пациентов фоновая и сопутствующая соматическая патология была 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 была более разнообразной и оказывала прямое влияние на формирование экзогенного психоза [9, 10, 71, 73, 83, 103, 116].

В ходе работы было доказано, что интоксикационный делирий при остром отравлении 1,4-БД отличался от алкогольного делирия более пролонгированным течением и коротким предделириозным периодом, преобладанием в психотической симптоматике комбинированных зрительных и вербальных галлюцинаций устрашающего содержания, сопровождающихся чувственным бредом, преобладанием выраженного

психомоторного возбуждения, отсутствием люцидных окон, развитием делирия в более молодом возрасте.

В группе пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК наблюдали три варианта течения делирия. Чаще всего диагностировали 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. Осложнения при интоксикационном делирии развивались в 30,1% случаях, а летальность составила 3,3%. Полученные данные расходятся с мнением ряда авторов, указывающих на то, что при остром отравлении прекурсорами ГОМК интоксикационный делирий может протекать только в одном варианте с благоприятным исходом [44, 76].

В работе было выявлено, что каждый из представленных вариантов интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК имел свои клинические особенности. Так, интоксикационный делирий без выраженных метаболических нарушений был представлен преимущественно симптомами органического поражения головного мозга, а психотический его компонент и соматовегетативные нарушения были выражены незначительно (по шкале DRS-R-98 до 17 баллов), что не противоречит полученным данным других исследователей [74, 90]. При интоксикационном делирии с выраженными метаболическими нарушениями определялось пролонгированное течение психотического синдрома с преобладанием комбинированных зрительных и слуховых галлюцинаций на фоне аллопсихической дезориентировки. Слуховые галлюцинации отличались высокой интенсивностью звучания, воспринимались пациентами как исходящие из реальной обстановки, словно располагались 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 явными соматовегетативными нарушениями. При интоксикационном делирии с тяжелыми метаболическими нарушениями вслед за коротким острым психотическим периодом наблюдали 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 ме-

таболических расстройств, что не противоречит данным ранее проведенного клинического наблюдения за пациентами с алкогольным делирием [122].

В ходе выполнения работы было доказано, что у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК преобладали смешанные расстройства КОС в виде респираторного алкалоза и метаболического ацидоза, проявляющиеся низким  $paCO_2$  и высокой концентрацией лактата в капиллярной крови. В группах пациентов с выраженными и тяжелыми метаболическими нарушениями отмечали развитие гипоксии тканей, что проявлялось повышением уровня лактата в капиллярной крови и низкой артерио-венозной разницей по кислороду.

У пациентов с тяжелыми метаболическими нарушениями и интоксикационным делирием к 5-м суткам установили преобладание признаков гипоксии, проявляющейся в виде снижения  $paO_2$ ,  $SaO_2$ ,  $pHa$ , выраженным дефицитом буферных оснований в артериальной крови, значительным повышением концентрации лактата в капиллярной крови. Срыв компенсаторных механизмов циркуляторного компонента транспорта кислорода проявлялся резким снижением показателей центральной гемодинамики, доставки кислорода тканям, потребления кислорода и  $KIO_2$ . Отмечалось изменение кислотно-основного состояния в сторону метаболического ацидоза. У пациентов к 5-м суткам на фоне выраженных метаболических и электролитных нарушений выявляли развитие внутриклеточной гипергидратации по данным биоимпедансометрии. Данные подтверждаются результатами работы А. Н. Лодягина (2007), описавшего характер изменения жидкостных секторов при острых отравлениях веществами нейротропного действия, используя биоимпедансные методы исследования [64].

У пациентов с интоксикационным делирием и выраженными метаболическими нарушениями выявили нарушения баланса жидкостных секторов и электролитов  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$  вплоть до 5-х суток наблюдения. В ходе работы было доказано, что с 1-х по 5-е сутки у данных пациентов нарушения циркуляторного и объемного компонентов транспорта кислорода проявлялись в виде повышения СИ, УИ, ПНД,  $DO_2$  и снижения ОПСС, то есть развития гиперкинетического типа кровообращения. Нарушения тканевого компонента транспорта кислорода проявлялись повышением объема потребления кислорода и коэффициента утилизации кислорода, снижением коэффициента использования кислорода и низким значением артериовенозной разницы по кислороду в данный период. В группе с интоксикационным делирием и выраженными мета-

болическими нарушениями нормализация показателей объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода, водно-электролитного баланса и состояния жидкостных секторов отмечалась к 7–9-м суткам.

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

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 [26].

В ходе работы было установлено, что у пациентов с интоксикационным делирием и токсическим повреждением печени определяли повышение уровня аммиака в капиллярной крови. Поражение функции печени проявлялось увеличением в крови печеночных ферментов впервые сутки экзогенного психоза. Нейротоксический эффект аммиака подтверждался наличием прямой связи с выраженностью психотического периода в ходе корреляционного анализа, 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 [5, 6, 51, 52, 56, 72, 100]. Следует указать, что нарушение детоксикационной функции печени, направленной на превращение аммиака в мочевины в «орнитиновом цикле» (цикле Кребса-Гензеляйта), приводит к активации альтернативных метаболических путей превращения аммиака в скелетной мускулатуре и нервной ткани, формирует процесс цитотоксичности в результате активации процесса превращения глутамата в глутамин в астроцитах [89, 98, 130].

В ходе работы было установлено, что у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК на фоне выраженных метаболических расстройств отмечали повышение уровня плеiotропного цитокина ИЛ-6 в крови — одного из самых мощных факторов, стимулирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему человека [43]. Повышение ИЛ-6 в период интоксикационного делирия способствовало стимулированию синтеза С-реактивного белка [391].

Повреждение мозговой ткани подтверждалось повышением концентрации белка S-100 в сыворотке крови во всех группах пациентов с делирием. Известно, что белок S-100 является  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающим белком нервной ткани и трофическим фактором для серотонинергических нейронов [125].

В ходе исследования было установлено, что постпсихотический астенический и когнитивные нарушения были более выраженными у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК с выраженными метаболическими расстройствами, что не противоречит ранее полученным данным [59, 114, 115].

Осложнения чаще диагностировались у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК сопровождающемся выраженными и тяжелыми метаболическими расстройствами в виде нозокомиальной пневмонии, системного рабдомиолиза, полиорганной несостоятельности, что не противоречит ранее полученным данным [10]. Хотя длительность интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК была статистически значимо больше — 10 [7; 14] суток, чем при алкогольном делирии — 7 [5; 9] суток, по общему количеству наблюдаемых осложнений и летальных исходов группы не отличались.

В ходе проведения многомерного статистического анализа были установлены предшествующие и провоцирующие интоксикационный делирий при остром отравлении прекурсорами ГОМК факторы. Из предшествующих факторов, имеющих прямую связь с началом формирования делирия, выделялись 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, были отнесены 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 был использован дискриминантный анализ, позволяющий выделить определенный набор информативных показателей на основе расчета ЛДФ. Все входящие в состав функции показатели были статистически значимо обоснованы.

В свою очередь, из предикторов, обуславливающих развитие пролонгированного варианта течения делирия, можно выделить высокий уровень лактата и аммиака

в капиллярной крови, высокое значение показателя напряженности дыхания (по данным биоимпедансометрии) и низкое значение артериовенозной разницы по кислороду, установленные в период 1-х суток делирия.

Следует отметить, что разделение делирия на варианты по выраженности метаболических нарушений при остром отравлении прекурсорами ГОМК в доступной литературе не встречается. Как было показано в главе 4, при острых тяжелых отравлениях прекурсорами ГОМК отмечается систематический характер употребления токсикантов, нарушение тканевого метаболизма, признаки печеночной дисфункции. Поэтому одной из задач нашего диссертационного исследования стало создание классификации интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, отражающей, на наш взгляд, наиболее значимые аспекты данного патологического процесса, необходимые для планирования эффективной фармакотерапии. В разработке критериев данной классификации было, в первую очередь, обращено внимание на выраженность гиперлактатемии и гипераммониемии, тяжесть делирия (по шкале DRS-R-98) в 1-е сутки, на длительность делирия и частоту развития осложнений.

В ходе регрессионного анализа нами было доказано, что повышение уровня лактата и аммиака в крови оказывает статистически значимое влияние на выраженность интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Следует указать, что к факторам, оказывающим прямое влияние на формирование пролонгированного течения делирия, были отнесены высокий уровень лактата и аммиака в капиллярной крови, высокое значение показателя напряженности дыхания  $> 23$  у.е. (по данным биоимпедансометрии) и низкое значение артериовенозной разницы по кислороду в период 1-х суток развития экзогенного психоза. Для прогноза развития кратковременного или пролонгированного вариантов делирия был использован дискриминантный анализ, позволяющий выделить определенный набор информативных показателей на основе расчета ЛДФ. Все входящие в состав функции показатели были статистически значимо обоснованы.

Патогенез и танатогенез поражений ЦНС 1,4-БД представлен в ходе исследования на животных [13, 254, 255, 371]. Однако в доступных литературных источниках отсутствует сравнительная оценка патоморфологических и гистологических изменений внутренних органов при воздействии летальных доз прекурсоров ГОМК, не установлена зависимость изменений внутренних органов от концентрации ГОМК в арте-

риальной крови, не проведена сравнительная оценка причин госпитальной смертности у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК.

В ходе изучения 49 случаев наступления летального исхода на месте происшествия при острых отравлениях 4-ОБК были установлены патоморфологические изменения внутренних органов в виде увеличения размеров сердца, легких, печени и почек. Было 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 было установлено, что основной причиной наступления летального исхода в период до 1 суток стали 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) [12].

С учетом того, что на фоне проводимой комплексной терапии острого отравления прекурсорами ГОМК период восстановления сознания у пациентов составил 4,5 [1,4; 6,7] часа, в работе не проводилось исследование дополнительных методов, способных оказать влияние на течение данного патологического процесса. Следует указать, что в ранее проведенных экспериментальных работах уже была доказана эффективность ряда лекарственных препаратов, оказывающих положительное влияние на исход острого отравления 1,4-БД с комой у животных [13, 16, 262, 280, 301]. Кроме того, при остром отравлении прекурсорами ГОМК использование наиболее эффективных препаратов, таких как ингибиторы АДГ [13, 16, 285], затруднительно по следующим причинам: во-первых, из-за невозможности на догоспитальном этапе правильно идентифицировать отравление нейротропными токсикантами; во-вторых,

процесс метаболического превращения в ГОМК происходит в короткий срок (в течение 1 минуты) [128].

Однако в случае острого отравления прекурсорами ГОМК, осложненного интоксикационным делирием, методы эффективного лечения требуют принципиально новых подходов. В связи с отсутствием объективных сведений о патогенетических основах данного вида интоксикационного делирия вопрос, связанный с разработкой эффективных средств его лечения, остается открытым [154, 167, 225, 242, 291, 307, 320, 355, 360]. В зарубежной и отечественной литературе данная проблема представлена недостаточно полно и в основном касается клинических наблюдений, где подчеркивается отсутствие эффекта от использования в лечении психотропных препаратов, механизм действия которых основывается на блокаде дофаминовых рецепторов, и описана резистентность к препаратам бензодиазепинового ряда [167, 242, 291, 307, 320]. Имеются указания на необходимость проведения ИВЛ с использованием тиопентала натрия [355]. С целью профилактики развития интоксикационного делирия рекомендуется применение аминифенилмасляной кислоты и баклофена в раннем абстинентном периоде [60, 153, 360]. Несмотря на то, что на сегодняшний день доказана эффективность применения в лечении алкогольного делирия многокомпонентного препарата, обладающего антигипоксическим, антиоксидантным и нейротропным эффектами – инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота [80], существенно уменьшающего выраженность нарушений окислительного и энергетического метаболизма, а также нормализующего усвоение кислорода тканями, в том числе за счет ограничения гиперфункции симпатико-адреналовой системы [24, 104, 107], а также локальной гипотермии [75, 81, 101, 187], эффективность данных методов не была исследована в лечении пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК. В связи с этим особое внимание в нашем исследовании было уделено именно острому отравлению прекурсорами ГОМК, осложненному интоксикационным делирием, требующему проведения интенсивных лечебных мероприятий, направленных на уменьшение выраженности метаболических расстройств, на быструю редукцию психопатологической симптоматики.

В данной работе был использован препарат, доказавший положительное влияние на кислородно-транспортную функцию, приводящий к улучшению утилизации кислорода тканями, уменьшению количества продуктов анаэробного распада и их

токсичности в условиях гипоксии тканей – многокомпонентный препарат содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту [17, 21, 24, 104, 107], вместе с аргинина глутаматом, действие которого было направлено на связывание свободного аммиака. Наряду с этим исследовалось влияние локальной гипотермии на течение патологического процесса. Следует отметить, что данный метод считается достаточно эффективным при лечении алкогольного делирия [75]. Имеются сведения о том, что использование локальной гипотермии положительно сказывается на церебральной гемодинамике, нормализует сосудистый тонус за счет повышения упругости сосудистых стенок, приводит к улучшению биоэлектрической активности головного мозга и к устранению гипоксии при разных патологических состояниях [81, 187].

В ходе обследования и лечения 35 пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, в комплексной интенсивной терапии которых использовали многокомпонентный препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, положительный клинический эффект достигался благодаря восстановлению центральной гемодинамики, улучшению кислородно-транспортной функции, стабилизации водно-электролитного обмена и состояния жидкостных секторов организма, устранению гиперлактатемии и гипераммониемии. Следует указать на то, что клинически значимый эффект на фоне использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамата, наблюдался начиная с 5-х суток лечения, а к 7-м суткам удалось полностью редуцировать интоксикационный делирий. Кроме того, при данном лечебном подходе удалось значительно уменьшить длительность пребывания пациентов в ОРИТ, срок лечения в стационаре, а также существенно снизить частоту осложнений.

Использование в комплексной терапии локальной гипотермии в лечении 10 пациентам с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным делирием, привело к развитию нежелательного явления в виде усиления психотического синдрома в структуре делирия. Данное обстоятельство послужило причиной досрочного прекращения использования данного метода в терапии делирия. Использование данного метода 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 зависело 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, позволило существенно снизить выраженность метаболических расстройств, улучшить клиническое течение интоксикационного делирия и тем самым сократить сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, 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 токсикогипоксических 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), длительно-

стью 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; полнокровие 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1,4-БД	—	1,4-бутандиол
4-ОБК	—	4-оксобутановая кислота
$\alpha$ -PVP	—	альфа-пирролидинопентиофенон
AaDO <sub>2</sub>	—	альвеолярно-артериальная разница по кислороду
APACHE II	—	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
avDO <sub>2</sub>	—	артериовенозная разница по кислороду
BE	—	избыток оснований в крови
CBF	—	cerebral blood flow, церебральный кровоток
CBV	—	cerebral blood volume, церебральный объем крови
CGI-I	—	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	—	Clinical Global Impression-Severity
CIWA-Ar	—	The Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol
DO <sub>2</sub>	—	доставка кислорода
DO	—	дыхательный объем
DRS-R-98	—	Delirium Rating Scale – R – 98, шкала оценки тяжести делирия
FAB	—	The Frontal Assessment Battery, батарея лобной дисфункции
FiO <sub>2</sub>	—	фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе
Hb	—	гемоглобин
Ht	—	гематокрит
HCO <sub>3</sub>	—	бикарбонатная буферная система
GAP-43	—	growth associated protein, белок, ассоциированный с ростом 43
ГНВ	—	gamma-hydroxybutyrate, $\gamma$ -гидроксипутират
МСТ	—	monocarboxylate transporters, монокарбоксилатные переносчики
MoCA	—	The Montreal Cognitive Assessment
МТТ	—	mean transit time, среднее время циркуляции
pAO <sub>2</sub>	—	парциальное напряжение кислорода в альвеолярном воздухе
раО <sub>2</sub>	—	парциальное давление кислорода в артериальной крови
pCO <sub>2</sub>	—	напряжение углекислого газа в крови
PEEP	—	уровень давления в дыхательном контуре
PSD-95	—	белок постсинаптической плотности 95
PSS	—	Poisoning Severity Score, шкала оценки тяжести отравления
RASS	—	Richmond Agitation-Sedation Scale, ричмондская шкала возбуждения и седации
SaO <sub>2</sub>	—	сатурация кислорода в крови
SYN1	—	ген, кодирует белок синапсин I
TNF- $\alpha$	—	tumor necrosis factor $\alpha$ , фактор некроза опухоли альфа
VCO <sub>2</sub>	—	объем выделения углекислого газа
VIF	—	variance inflation factor, коэффициент инфляции дисперсии
VO <sub>2</sub>	—	объем потребления кислорода
АД	—	артериальное давление

АДГ	—	антидиуретический гормон
АДГ	—	алкогольдегидрогеназа
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
Ас	—	амплитуда сужения зрачков
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТГ-01	—	аппарат терапевтической гипотермии
БАК	—	биохимический анализ крови
БУЗОО	—	Бюджетное учреждение здравоохранения Омская областная клиническая больница
БЭА	—	биоэлектрическая активность головного мозга
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВнуКЖ	—	внутриклеточная жидкость
ВнеКЖ	—	внеклеточная жидкость
ГАМК	—	$\gamma$ -аминомасляная кислота
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГБЛ	—	$\gamma$ -бутиролактон
ГКБСМП №1	—	Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1
ГОМК	—	$\gamma$ -оксимасляная кислота
ДИ	—	доверительный интервал
Дн	—	начальный диаметр зрачков
ДС	—	дыхательная система
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИЛ	—	интерлейкин
КИТ	—	коэффициент интегральной тоничности
КИО <sub>2</sub>	—	коэффициент использования кислорода
КЛДФ	—	каноническая линейная дискриминантная функция
КОС	—	кислотно-основное состояние
КР	—	коэффициент резерва
КТ	—	компьютерная томография
КУО <sub>2</sub>	—	коэффициент утилизации кислорода
КФК-ММ	—	креатинфосфокиназа мышечный тип
ЛД <sub>50</sub>	—	средняя смертельная доза
ЛДФ	—	линейная дискриминантная функция
МКБ-10	—	международная классификация болезней 10-го пересмотра
МНО	—	международное нормализованное отношение
МРС	—	магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ОАК	—	общий клинический анализ крови
ОАМ	—	общий анализ мочи
ОДН	—	острая дыхательная недостаточность
ОНК	—	острая недостаточность кровообращения
ООЖ	—	общий объем жидкости

ОРИТ	—	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	—	острая сердечно-сосудистая недостаточность
ОПСС	—	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПАВ	—	психоактивные вещества
ПДКв	—	предельно допустимая концентрация вредного вещества
ПМРСС	—	протонная магнитно-резонансная спектроскопия
ПНД	—	показатель напряженности дыхания
САД	—	среднее артериальное давление
с	—	секунд
СИ	—	сердечный индекс
СРБ	—	С-реактивный белок
ССС	—	сердечно-сосудистая система
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ТГК	—	тетрагидроканнабинол
Тл	—	время латентное
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УИ	—	ударный индекс
ХТИ	—	химико-токсикологическое исследование
ЦВД	—	центральное венозное давление
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦОО	—	центр острых отравлений
ЧД	—	частота дыхания
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭИ	—	электронная ионизация
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭЭГ	—	электроэнцефалография
ЯМР	—	ядерный магнитный резонанс

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1,4-бутандиол. Паспорт безопасности. – Текст: электронный // Carlroth.com: [сайт]. – 2017. – 16 марта. – 11 с. – URL: carlroth.com»medias/SDB-5077-RU-RU.pdf (дата обращения: 28.10.2024).
2. Абрамов, А.Ю. Правовые признаки наркотических средств и психотропных веществ / А.Ю. Абрамов, Н.В. Косолапова, С.В. Тхай // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, №1. – С. 108–112.
3. Абрамова, Т.А. Динамика интеллектуально-мнестических, эмоциональных нарушений и астенических расстройств у пациентов, перенесших алкогольный делирий: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Абрамова Татьяна Александровна. – СПб., 2006. – 22 с. – Место защиты: Моск. НИИ психиатрии.
4. Авсеенко, Н.Д. Экспериментальное исследование кислотно-основного состояния при дефиците кислорода и его восстановление / Н.Д. Авсеенко, О.Н. Стасюк // Инновационные технологии в технике и образовании: материалы X Междунар. науч.-практ. конф. (Чита, 19–20 декабря 2018 г.) / М-во науки и высш. образования Рос. Федерации, Забайкальский гос. ун-т; [отв. ред. Л.С. Романова]. – Чита: Изд-во Забайкал. гос. ун-та, 2018. – Ч. 1. – С. 119–126.
5. Акалаев, Р.Н. Влияние алкогольной интоксикации на состояние вегетативной нервной системы организма / Р.Н. Акалаев, А.А. Стопницкий, Х.Ш. Хожиев // Московская медицина. – 2019. – №4 (32). – С. 44.
6. Акалаев, Р.Н. Свободный аммиак как ранний предиктор осложнений алкогольной интоксикации / Р.Н. Акалаев, А.А. Стопницкий, М.К. Саидова // Скорая медицинская помощь – 2022: Материалы 21-го Всерос. конгресса (Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием), посвящ. 125-летию Первого Санкт-Петерб. гос. мед. ун-та им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 09–10 июня 2022 г.) / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Рос. Академия наук, Первый Санкт-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова Минздрава России [и др.]; гл. ред. С.Ф. Багненко. – СПб.: Изд-во ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2022. – С. 3–4.
7. Акрамов, Б.Р. Анестезиологическое обеспечение при проведении реконструктивно-пластических операций в детской ортопедии / Б.Р. Акрамов, И.Л. Шарипов // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, №S1. – С. 11.
8. Александров, М.В. Состояние биоэлектрической активности головного мозга и психические расстройства при тяжелых отравлениях веществами депримирующего действия: специальность 14.00.20 «Токсикология», 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Александров Михаил Всеволодович. – СПб., 2002. – 40 с. – Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова М-ва обороны Рос. Федерации.

9. Алкогольный делирий: метаболические нарушения и их лечение / С.И. Уткин, Д.В. Дюжев, Д.К. Жариков, Р.В. Куликовский // Вопросы наркологии. — 2023. — Т. 35, №1. — С. 21–35.
10. Аревский, О.В. Алкоголизм и алкогольный делирий / О.В. Аревский, К.Л. Фрезе // Научный аспект. — 2023. — Т. 28, № 12. — С. 3515–3522.
11. Балабанова, О.Л. Химико-токсикологическая диагностика отравлений современными синтетическими наркотическими средствами: специальность 14.03.04 «Токсикология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Балабанова Ольга Леонидовна. — СПб., 2020. — 27 с. — Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова М-ва обороны Рос. Федерации.
12. Батоцыренов, Б.В. Патогенетические основы интенсивной терапии неспецифических поражений в ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами: специальность 14.00.20 «Токсикология», 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Батоцыренов Баир Васильевич. — СПб., 2002. — 46 с. — Место защиты: Институт токсикологии.
13. Башарин, В.А. Нейропептиды и субстраты энергетического обмена в терапии тяжелых отравлений депримирующими веществами (экспериментальное исследование): специальность 14.03.04 «Токсикология», 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Башарин Вадим Александрович; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова М-ва обороны Рос. Федерации, Ин-т токсикологии ФМБА России. — СПб., 2011. — 40 с. — Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова М-ва обороны Рос. Федерации.
14. Бекмухаметов, А.Ф. Разработка методов оценки степени тяжести, прогноза и рисков развития осложнений у пациентов с острыми отравлениями, имеющих соматическую патологию: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни», 14.03.04 «Токсикология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бекмухаметов Амир Фуатович. — СПб., 2018. — 27 с. — Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова М-ва обороны Рос. Федерации.
15. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. — М.: Наука, 2009. — 392 с.
16. Бонитенко, Е.Ю. Токсичность и особенности метаболизма этанола, «суррогатов» алкоголя и спиртов, способных вызвать массовые отравления: обоснование направлений фармакологической профилактики и терапии интоксикаций: (клинико-экспериментальное исследование): специальность 05.26.02 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях», 14.00.20 «Токсикология»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Бонитенко Евгений Юрьевич; М-во Рос. Федерации по делам гражд. обороны, чрезв. ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Всерос. центр экстренной и радиац. медицины МЧС России. — СПб., 2006. — 45 с. — Место защиты: Всерос. центр экстренной и радиационной медицины МЧС России.

17. Бузник, Г.В. Сукцинатсодержащие препараты в терапии астенических расстройств вследствие перенесенной травмы головного мозга / Г.В. Бузник, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, №4. – С. 20–27.
18. В 2023 году в России снова выросло количество передозировок: Мониторинг передозировок. – Текст: электронный // Drugmap: Проект о наркосцене России: [сайт]. – 2024. – 03 июля. – URL: <https://drugmap.ru/2024/07/03/v-2023-godu-v-rossii-snova-vyroslo-kolichestvo-peredozirovok/> (дата обращения: 30.10.2024).
19. Видюкова, К.В. Влияние биологических ритмов на эффект ГАМК-ергических препаратов: аминалона, фенибута и оксибутирата натрия / К.В. Видюкова, Л.В. Тонких, Г.В. Ларионов // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – №1. – С. 122.
20. Влияние новых химических соединений, острой гипоксии с гиперкапнией и их сочетанного действия на некоторые показатели гликолитического пути обмена углеводов у мышей / Н.П. Катунина, Е.Н. Стратиенко, Ф.Н. Цева [и др.] // Вестник Брянского государственного университета. – 2015. – №1. – С. 349–351.
21. Влияние цитофлавина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов, индуцированных шумовым воздействием в эксперименте / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, №6. – С. 41-45.
22. ВОЗ: употребление алкоголя и наркотиков ежегодно приводит к 3,2 млн смертей. — Текст: электронный // BELTA.BY: [сайт]. – 2024. – 26 июня. – URL: <https://belta.by/world/view/voz-upotreblenie-alkogolja-i-narkotikov-ezhegodno-privodit-k-32-mln-smertej-643895-2024/?ysclid=m39u51vkio548001846> (дата обращения: 09.11.2024).
23. Волков, С.В. Рабочие электролиты на основе гамма бутиролактона для алюминиевых оксидно-электролитических конденсаторов: специальность 05.17.03 «Технология электрохимических процессов и защита от коррозии»: автореф. ... канд. техн. наук / Волков Сергей Владимирович. – Иваново, 2012. – 16 с. – Место защиты: Ивановский гос. хим.-технол. ун-т.
24. Востриков, В.В. Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью / В.В. Востриков // Психофармакология и биологическая наркология. – 2023. – Т. 14, №3. – С. 193-201.
25. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения: Справочник / А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова [и др.]; под ред. В.А. Филова, Л.А. Тиунова. – СПб.: Химия, 1994. – 688 с.
26. Галанкин, Л.Н. Алкогольный делириозный шок и острый алкогольный галлюциноз / Л.Н. Галанкин // Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации: Всерос. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 31 мая – 01 июня 2016 г.): сб. тез. / Правительство

- Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Санкт-Петербурб. НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе [и др.]; под общ. ред. А.Н. Лодягина, А.Г. Софронова. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 20.
27. Гамма-бутиролактон. Паспорт безопасности. – Текст: электронный // Carlroth.com: [сайт]. – 2017. – 24 июля. – 12 с. – URL: [carlroth.com/medias/SDB-HN98-RU-RU.pdf](https://carlroth.com/medias/SDB-HN98-RU-RU.pdf) (дата обращения: 28.10.2024).
  28. Головки, А.И. Токсикология ГАМК-литиков/ А.И. Головки, С.И. Головки, С.Ю. Зефиоров, Г.А. Софронов. – СПб.: Изд-во Нива, 1996. – С.5.
  29. ГОСТ 30333–2007. Паспорт безопасности химической продукции. Общие требования = Chemical production safety passport. General requirements: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 августа 2008 г. № 164-ст. : взамен ГОСТ 30333-95 : дата введения 2009-01-01 / разработан Техническим комитетом по стандартизации ТК 339 «Химическая безопасность веществ и материалов». – Текст: электронный // Консорциум «Кодекс»: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200065697> (дата обращения: 28.10.2024).
  30. Гофман, А.Г. Клиническая наркология / А.Г. Гофман. – 2-е изд. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2017. – 376 с.
  31. Гриппи, М.А. Патофизиология легких / М.А. Гриппи; пер. с англ. Ю.М. Шапкайца; под общ. ред. Ю.В. Наточина. – М.: Бином; СПб.: Вост. кн. компания, 1997. – 344 с. – (Патофизиология).
  32. Дегтярев, А.А. Основы эпидемиологического анализа: Учеб. пособие / А.А. Дегтярев; под ред. В.Д. Белякова. – Л.: Изд-во ВМА, 1982. – 284 с.
  33. Дексмететомидин как компонент послеоперационной аналгоседации у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / А.А. Хижняк, В.И. Иевлева, Ю.В. Волкова, Е.Ю. Шарлай // Медицина неотложных состояний. – 2017. – №8 (87). – С. 62–66.
  34. Динамика изменений показателей гемостаза при гиперкатехоламинемии в эксперименте / М.Л. Касяник, О.А. Пахрова, Т.М. Николаева, А.С. Иванова // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, №4. – С. 103–107.
  35. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс / В.А. Кашуро, Е.Г. Батоцыренова, Н.Л. Елаева [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, №5. – С. 695–699.
  36. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2023 год / Организация Объединенных Наций. – Вена, 2024. – 163 с. – URL: [https://unis.unvienna.org/unis/uploads/documents/2024-INCB/2325540R\\_INCB\\_Annual\\_Report.pdf](https://unis.unvienna.org/unis/uploads/documents/2024-INCB/2325540R_INCB_Annual_Report.pdf) (дата обращения: 30.10.2024). – Текст: электронный.

37. Доклад о наркоситауции в Российской Федерации в 2018 году: (выдержка) / Государственный антинаркотический комитет. – М., 2019. – 17 с. – URL:file:///C:/Users/%D0%9F%D0%9A/Downloads/Viderzhka\_iz\_doklada\_o\_narkosituatsii\_2018.pdf (дата обращения: 07.11.2024). – Текст: электронный.
38. Дудецкая, Ю.С. Делирий и другие психозы в отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии / Ю.С. Дудецкая, А.К. Старикова // Актуальные исследования. – 2023. – №50–1 (180). – С. 96–98.
39. Ершова, А.А. Метаболизм оксibuтирата натрия / А.А. Ершова // Студенческая наука – 2017: Материалы Всерос. науч. форума студентов и молодых ученых с междунар. участием (Санкт-Петербург, 13–14 апреля 2017 г.): сб. тез. / Санкт-Петерб. гос. педиатр. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации; ред.: Е.В. Барышек, В.С. Василенко, А.Ф. Романчишен [и др.]. – СПб.: Изд-во Санкт-Петерб. гос. педиатр. мед. ун-та, 2017. – С. 316–317.
40. Заикина, О.Л. Гамма-оксibuтират и производные фентанила: химикотоксикологическое подтверждение отравлений / О.Л. Заикина, А.Н. Лодягин, В.В. Шилов // Судебная медицина. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 112–113.
41. Ибрагимова, Х.Г. Социальная характеристика пациентов ЯОПБ, госпитализированных с алкогольным делирием, особенности клинических проявлений психоза и терапевтические подходы / Х.Г. Ибрагимова // Актуальные вопросы медицинской науки. – 2023. – №1 (1). – С. 267–269.
42. Иванова, А.Р. Клинический случай острого отравления гамма-гидроксимасляной кислотой (ГОМК) и ее прекурсорами (1,4-бутандиолом) (1,4-БЛ) и бутиролактоном) / А.Р. Иванова, П.Т. Гончарова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: 82-я Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (Волгоград, 24–26 апреля 2024 г.): сб. ст. / Волгоград. гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации; под ред. С.В. Поройского. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2024. – С. 364–365.
43. Интерлейкин-6 при шизофрении ассоциирован с негативными симптомами, побочными эффектами терапии и курением: результаты пилотного исследования / Т.В. Жилаева, А.С. Пятойкина, Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, №2. – С. 47–55.
44. Интоксикационные психозы / Г.А. Прокопович, В.Э. Пашковский, А.Г. Софронов, А.Н. Лодягин // Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации: Всерос. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 31 мая – 01 июня 2016 г.): сб. тез. / Правительство Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Санкт-Петерб. НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе [и др.]; под общ. ред. А.Н. Лодягина, А.Г. Софронова. – СПб.: Альта Астра, 2016. – С. 69.

45. К вопросу о риске здоровью при влиянии погодных-климатических условий в холодный период года у работающих / Р.С. Рахманов, С.А. Колесов, М.Х. Аликберов [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2018. – №2. – С. 70–77.
46. Каклюгин, Н.В. Современные виды наркотических средств и психотропных препаратов и психосоциальные последствия их потребления. Сообщение 2. Закись азота. Оксibuтират натрия. Декстрометорфан / Н.В. Каклюгин // Психическое здоровье. – 2014. – Т. 12, №3 (94). – С. 61–88.
47. Каклюгин, Н.В. Современные виды наркотических средств и психотропных препаратов и психосоциальные последствия их потребления / Н.В. Каклюгин // Психическое здоровье. – 2014. – Т. 12, №2 (93). – С. 73–99.
48. Катунина, Н.П. Экспериментальное изучение антигипоксической активности новых производных физиологически совместимых антиоксидантов на модели острой гемической гипоксии / Н.П. Катунина, И.М. Гнеушев // Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. – 2013. – №1 (4). – С. 47–51.
49. Клиническая типология негативной (дефицитарной) симптоматики у пациентов параноидной шизофренией, зависимых от синтетических каннабиноидов (спайсов) / Н.А. Бохан, Г.Ю. Селиванов, У.А. Лаврова, А.А. Сальников // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2019. – №4 (105). – С. 34–44.
50. Клинический случай острого тяжелого отравления 1,4-бутандиолом девочки-подростка / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, В.А. Казиахмедов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, №4. – С. 297–300.
51. Клиническое значение гипераммониемии при печеночной энцефалопатии / Д.Д. Мухаметова, Е.С. Бодрягина, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. – 2021. – Т. 31, №5 (S59). – С. 41.
52. Клиническое значение определения уровня аммония в диагностике печеночной энцефалопатии у пациентов с заболеваниями печени / Д.Д. Мухаметова, Е.С. Бодрягина, А.В. Горн [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, №6. – С. 85–92.
53. Ключевые аспекты диагностики и седации пациентов с острым алкогольным психозом в отделении интенсивной терапии / И.А. Кучинская, М.В. Бондар, А.В. Стребко, Л.С. Конопленко // Медицина неотложных состояний. – 2018. – №2 (89). – С. 58–67.
54. Козак, А.А. Распространенность отравлений бутиратами / А.А. Козак, П.В. Лисукова, Е.В. Полозова // Профилактическая медицина – 2018: сб. науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 29–30 ноября 2018 г.) / М-во здравоохранения Рос. Федерации, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; под ред. С.А. Сайганова. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. – Ч. 1. – С. 274–276.

55. Козак, А.А. Структура острых отравлений оксибутиратом в Санкт-Петербурге / А.А. Козак, П.В. Лисукова // Мечниковские чтения – 2019: сб. материалов 92-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 24–25 апреля 2019 г.) / М-во здравоохранения Рос. Федерации, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; науч. ред.: А.В. Силин, С.В. Костюкевич. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2019. – Ч. 2. – С. 177–178.
56. Коррекция влияния свободного аммиака на центральную нервную систему при алкогольных гепатитах / Р.Н. Акалаев, А.А. Стопницкий, Х.Ш. Хожиев, Ш.Ш. Ширинбаева // Роль больниц скорой помощи и научно исследовательских институтов в снижении предотвратимой смертности среди населения: Материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с междунар. участием (Москва, 19–20 октября 2018 г.) : сб. тр. – М. : Изд-во НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского: Изд-во Санкт-Петерб. НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2018. – С. 202–203.
57. Кудряшов, Д.В. Профилактика наркозависимости у декретированных групп населения / Д.В. Кудряшов // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №9. – С. 100.
58. Ларионов, Л.П. Особенности временной организации болевой чувствительности лабораторных животных в эксперименте на фоне производного  $\gamma$ -оксимасляной кислоты (ГОМК) натрия оксибутирата / Л.П. Ларионов, Г.Ф. Филиппова, И.М. Фатихов // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, №24–25. – С. 30–34.
59. Лентюгова, Г.М. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших алкогольный психоз / Г.М. Лентюгова, К.И. Щербаченко // Научная инициатива в психологии: Межвуз. сб. науч. тр. студентов и молодых ученых / под ред. В.П. Гаврилюка. – Курск: Изд-во КГМУ, 2020. – С. 234–240.
60. Лечение острых психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ / Н.А. Бохан, Г.М. Усов, С.А. Ракитин, М.В. Курушкин // Психиатрия. – 2022. – Т. 20, №4. – С. 54–63.
61. Литвинов, А.А. Анализ последствий ишемического поражения головного мозга животных, вызванного воздействием центробежного ускорения в кранио-каудальном векторе на фоне однократного введения производных гамма-амино- и гамма-оксимасляной кислот / А.А. Литвинов, Д.В. Куркин, Е.В. Волотова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – №4 (40). – С. 179–183.
62. Литвинцев, Б.С. Поражение нервной системы при наркомании: особенности симптоматики и неврологических осложнений / Б.С. Литвинцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – №1 (49). – С. 95–100.

63. Лобан, И.Е. Химико-токсикологическое исследование ГОМК в биообъектах и интерпретация результатов анализа / И.Е. Лобан, К. Горбачева, В.А. Бычков // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – Т. 61, №5. – С. 21–24.
64. Лодягин, А.Н. Диагностика и лечение острого повреждения легких при острых отравлениях: (экспериментально-клиническое исследование) : специальность 14.00.20 «Токсикологи», 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Лодягин Алексей Николаевич. – СПб., 2007. – 52 с. – Место защиты: Ин-т токсикологии.
65. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.94. – (Национальные руководства / Ассоц. мед. обществ по качеству (АСМОК), Ассоц. клинических токсикологов).
66. Мёллер, Т.Б. Норма при рентгенологических исследованиях: [справочник] / Т. Б. Мёллер; пер. с нем. [Ш. Ш. Шотемора]; под общ. ред. Ш.Ш. Шотемора. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 288 с.
67. Менделевич, В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы / В.Д. Менделевич // Наркология. – 2014. – Т. 13, №7 (151). – С. 93–100.
68. Мерков, А.М. Санитарная статистика / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – Л.: Медицина, 1974. – 383 с. – (Пособие для врачей).
69. Методические рекомендации по применению аппаратной краниocereбральной гипотермии / А.В. Бутров, О.А. Шевелев, Д.В. Чебоксаров [и др.]. – М.: КриоТехноМед, 2017. – 47 с.
70. Митрохин, К.В. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь / К.В. Митрохин, А.А. Баранишин // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №6. – С. 22–30.
71. Недзьведь, М.К. Хронический алкоголизм в сочетании с изменением внутренних органов и атеросклерозом / М.К. Недзьведь, С.А. Гузов, О.В. Колбасова // Медицинский журнал. – 2023. – №3 (85). – С. 122–130.
72. Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем / Р.Н. Акалаев, В.Х. Шарипова, А.А. Стопницкий, Х.Ш. Хожиев // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, №4. – С. 4–10.
73. Некоторые клинико-патогенетические закономерности рецидивирования и трансформации алкогольного делирия, возникающего на фоне соматоневрологической патологии / Ш.Ш. Имамов, З.Ш. Ашуров, Ш.А. Имамов, А.Имамов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – №6. – С. 106–109.
74. Некоторые показатели микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина, Е.В. Пляскина, Н.В. Говорин // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: Междунар. науч.-практ. конф. (Чита, 14–15 мая 2015 г.): сб.

- тез. / НИИ психического здоровья, Читинская гос. мед. акад., М-во здравоохранения Забайкальского края. – Чита: Изд-во Читин. гос. мед. акад., 2015. – С. 196–198.
75. Нелекарственные средства в комплексной терапии психических пациентов и пациентов с алкоголизмом / В.А. Куташов, В.А. Вербенко, Е.А. Ремизова, А.А. Куташова // Таврический журнал психиатрии. – 2018. – Т. 23, №2 (83). – С. 42–46.
76. О проблемах, связанных с употреблением 1,4-бутандиола в качестве психоактивного вещества / А.Ю. Евдокимов, Ю.Б. Шевцова, В.Ю. Скрыбин [и др.] // Наркология. – 2023. – Т. 22, №8. – С. 3-14.
77. Обоснование необходимости пробоподготовки при спектрофотометрическом определении гамма-гидроксимасяной кислоты и её прекурсоров / А.П. Попова, Д.С. Гончаров, О.В. Чернышева, Е.А. Лукша // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №5. – С. 769.
78. Оказание медицинской помощи пациентам с острыми отравлениями гамма-оксимасяной кислотой или ее прекурсорами: учеб.-метод. пособие / А.Н. Лодягин, А.Г. Синенченко, Б.В. Батоцыренов [и др.]; Санкт-Петерб. НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Лабораторный центр ООО «Нордвестлаб», Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» [и др.]. – СПб.: АЛЬГИЗ, 2022. – 38 с.
79. Определение гамма-гидроксимасяной кислоты и её прекурсоров в растворах методом спектрофотометрии / А.П. Попова, Д.С. Гончаров, О.В. Чернышева, Е.А. Лукша // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №3. – С. 739.
80. Особенности интенсивной терапии алкогольного делирия / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов [и др.] // Общая реаниматология. – 2015. – Т. 11, №5. – С. 25–33.
81. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниоцеребральной гипотермии / В.В. Бояринцев, С.В. Журавлев, В.Н. Ардашев [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53, №4. – С. 59–64.
82. Острые отравления метадоном (дольфином) : обзор / Г.А. Ливанов, А.Т. Лоладзе, Б.В. Батоцыренов [и др.] // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 48–63.
83. Острый алкогольный галлюциноз (обзор литературы) / В.Ю. Скрыбин, С.В. Назимова, М.С. Застрожин [и др.] // Наркология. – 2022. – Т. 21, №7. – С. 53–62.
84. Оценка распространенности алкоголизма и наркомании среди пациентов токсикологического стационара / А.Е. Добровольская, А.Г. Софронов, В.Э. Пашковский, А.В. Трусова // XVI Съезд психиатров России. Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Казань, 23–26 сентября 2015 г.): тез. докл. / под общ. ред. Н.Г. Незанова. – СПб.: Альта Астра, 2015. – С. 377.

85. Патент №2694835 Российская Федерация, МПК А61К31/739 (2006.01), А61К31/5513 (2006.01), А61К31/191 (2006.01), А61Р39/00 (2006.01), А61Р43/00 (2006.01). Средство, повышающее резистентность организма в постгипотермическом периоде: №2018143499: заявл. 07.12.2018: опубл. 17.07.2019 / Чашин В. П., Кудряшова Е.В., Голубков А.В., Иванов М.Б., Лапина Н.В., Горбанев С.А., Стурлис Н.В., Быстрицкая Е.А., Сорокина Т.Ю.; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова». – 7 с.
86. Патент №2739192 Российская Федерация, МПК А61К 31/197 (2006.01), А61Р 25/30 (2006.01). Способ лечения абстинентного синдрома, с целью превенции развития психоза, у лиц с зависимостью от синтетических агонистов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты: бутиролактона, 1,4-бутандиола: №2020120123: заявл. 18.06.2020: опубл. 21.12.2020 / Ракитин С.А., Усов Г.М.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России). – 7 с.
87. Перспективные средства терапии отравлений  $\gamma$ -гидроксимасляной кислотой и ее прекурсорами / О.А. Яковлев, А.А. Ховпачев, М.А. Юдин [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2023. – Т. 24, №1. – С. 560–574.
88. Пирадов, М.А. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Ю.В. Рябинкина [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т. 10, №1. – С. 91–99.
89. Плотникова, Е.Ю. Варианты гипераммониемии в клинической практике / Е.Ю. Плотникова // Справочник заведующего КДЛ. – 2021. – №4. – С. 40–51.
90. Показатели перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеры при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина, Т.М. Караваева, М.В. Максименя // Наркология. – 2019. – Т. 18, №6. – С. 66–72.
91. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Острая интоксикация. Клинические рекомендации. Проект / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, И.А. Бедина [и др.] // Наркология. – 2019. – Т. 18, №3. – С. 3–32.
92. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием: Клинические рекомендации: МКБ 10:F10.4, F13.4, F19.4 : Год утверждения (частота пересмотра): 2020. ID: КР590 / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Ассоциация

- наркологов. – 36 с. – URL: <http://special.gbuzrkkrnd.ru/f/pav-abst-2020.pdf> (дата обращения: 21.10.2024).
93. Пушкарев, Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 4) / Б.Г. Пушкарев, С.Б. Никифоров, Н.П. Судаков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 146, №7. – С. 9–13.
  94. Ракин, С.А. Типология психотических расстройств, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ / С.А. Ракин, Г.М. Усов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – Т. 22, №6. – С. 31–36.
  95. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие Комплекс скрининговой регистрации одновременной бинокулярной зрачковой реакции на световой стимул цифровой для оценки функционального состояния организма КСРЗРц-01 №РЗН 2015/3110 от 18 сентября 2015 года.
  96. Ретроспективный эпидемиологический анализ и прогнозирование заболевания личного состава Вооруженных сил Российской Федерации: Метод. указания / П.И. Мельниченко, П.И. Огарков, О.В. Курьянович [и др.]. – М.: Воениздат, 2006. – 143 с.
  97. Роль токсикологической службы в системе мониторинга наркоситуации: проблемы и пути совершенствования / И.А. Шикалова, А.Н. Лодягин, И.М. Барсукова [и др.] // Токсикологический вестник. – 2023. – Т. 31, №3. – С. 142–149.
  98. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.А. Алексеенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №12 (172). – С. 4–23.
  99. Рябов, Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.
  100. Свободный аммиак как предиктор нарушений функции центральной и вегетативной нервной системы при алкогольной интоксикации / А.М. Хаджибаев, Р.Н. Акалаев, А.А. Стопницкий, Х.Ш. Хожиев // Жизнеобеспечение при критических состояниях : Материалы XIX Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 19–20 октября 2017 г.) / Федер. науч.-клинич. центр реаниматологии и реабилитологии, НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского. – М., 2017. – С. 68.
  101. Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания / М.В. Петрова, О.А. Шевелев, М.Ю. Юрьев [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, №2. – С. 45–52.
  102. Сергеев, Д.В. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта / Д.В. Сергеев, А.Н. Лаврентьева, М.В. Кротенкова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2, №3. – С. 30–37.

103. Сиволап, Ю.П. Лечение синдрома отмены алкоголя / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, №6. – С. 139–144.
104. 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, Н.Л. Лодягин, А.Г. Синенченко [и др.] // Токсикологический вестник. – 2023. – Т. 31, №3. – С. 150–156.
105. Соловьев, А.В. Сократимость миокарда и центральная гемодинамика при внутривенной сбалансированной анестезии у детей / А.В. Соловьев // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, №4. – С. 143–151.
106. Состояние про- и антиоксидантных систем нижней части ствола мозга крыс при развитии периодического дыхания после введения оксибутирата / И. А. Тараканов, Л.Н. Тихомирова, А.Г. Жукова, Н.Ф. Сафина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, №7. – С. 19–23.
107. Строков, И.А. Многоликий Цитофлавин / И.А. Строков // Фармакология & Фармакотерапия. – 2024. – № 1. – С. 18–29.
108. Сурков, Д.М. Вплив препаратів для седації на стан мозкового кровотоку та результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених / Д. М. Сурков // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2019. – №2 (87). – С. 112–117.
109. Тайтубаева, Л.М. О некоторых проблемах реализации административного законодательства при составлении сотрудниками полиции протоколов об административных правонарушениях за вовлечение в употребление и за потребление «оксибутирата натрия» / Л.М. Тайтубаева // Преступность в СНГ: проблемы предупреждения и раскрытия преступлений: сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. (Воронеж, 21 мая 2020 г.): сб. тез. / Воронежский ин-т МВД Рос. Федерации; гл. ред.: Д.А. Симоненко. – Воронеж: Изд-во Воронеж. ин-та МВД Рос. Федерации, 2020. – Ч. 2. – С. 159–160.
110. Тайтубаева, Л.М. О некоторых проблемах, возникающих в деятельности сотрудников полиции при составлении протоколов об административных правонарушениях за вовлечение в употребление и за потребление «оксибутирата натрия» / Л.М. Тайтубаева // Проблемы совершенствования российского законодательства: Всерос. (с междунар. участием) науч. конф. курсантов, слушателей и студентов (Барнаул, 07–09 апреля 2020 г.): сб. тез. / МВД Рос. Федерации, Барнаул. юрид. ин-т МВД России; под ред. Ю. В. Анохина. – Барнаул: Изд-во Барнаул. юрид. ин-та МВД России, 2021. – С. 176–177.
111. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза / А.В. Бутров, Б.Д. Торосян, Д.В. Чебоксаров, Г.Р. Махмутова // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – №2. – С. 75–81.

112. Тихомирова, Л.Н. Изменение устойчивости формирования дыхательного ритма у крыс при введении оксибутирата в зависимости от возраста / Л.Н. Тихомирова, И.А. Тараканов // Патогенез. – 2015. – Т. 13, №2. – С. 23–26.
113. Токмачева, Ю.Л. Тяжесть проявлений алкогольного делирия в зависимости от разновидности употребляемого алкоголя / Ю.Л. Токмачева, Г.М. Лентюгова, К.И. Щербаченко // Молодежная наука и современность: Материалы 85-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию КГМУ (Курск, 23–24 апреля 2020 г.) / Курский гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации; ред. кол.: В.А. Лазаренко, В.П. Гаврилюк, А.Г. Гокин [и др.]. – Курск: Изд-во КГМУ, 2020. – Ч. 1. – С. 861–864.
114. Токмачева, Ю.Л. Влияние длительности заболевания алкоголизмом на тяжесть проявлений алкогольного делирия / Ю.Л. Токмачева, А.Е. Гриднева, Д.В. Захарченко // Молодежная наука и современность: Материалы 85-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию КГМУ (Курск, 23–24 апреля 2020 г.) / Курский гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации; ред. кол.: В.А. Лазаренко, В.П. Гаврилюк, А.Г. Гокин [и др.]. – Курск: Изд-во КГМУ, 2020. – Ч. 1. – С. 864–866.
115. Токмачева, Ю.Л. Особенности когнитивных нарушений у пациентов, перенесших алкогольный психоз / Ю.Л. Токмачева, Г.М. Лентюгова, К.И. Щербаченко // Психология психических состояний: Материалы XIV междунар. науч.-практ. конф. для студентов, магистрантов, аспирантов, молодых ученых и преподавателей вузов (Казань, 20–21 февраля 2020 г.): сб. тр. / Казанский (Приволжский) федер. ун-т, Ин-т психологии и образования ; под общ. ред. Б.С. Алишева, А.О. Прохорова. – Казань: Изд-во Казан. (Приволж.) федер. ун-та, 2020. – Вып. 14. – С. 335–338.
116. Тулбаева, Н.Р. Отягощенность синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и алкогольным делирием у пациентов с коморбидной депрессией / Н.Р. Тулбаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, №3 (99). – С. 46–49.
117. Туманова, У.Н. Основные причины и механизмы развития отека головного мозга / У.Н. Туманова, О.В. Савва, А.И. Щеголев // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №6–2. – С. 15.
118. Усов, Г.М. Психопатологическая структура психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ / Г.М. Усов, С. А. Раkitин // Неврологический вестник. – 2020. – Т. 52, №2. – С. 40–45.
119. Уткин, С.И. Алкогольный делирий: особенности метаболизма и предикторы развития / С.И. Уткин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, №7. – С. 64–69.
120. Уткин, С.И. Прогноз развития алкогольного делирия у пациентов с алкогольной зависимостью в раннем абстинентном периоде / С.И. Уткин, О.Ж. Бузык, Д.В.

- Дюжев // Психоневрология: Век XIX – Век XXI: Всерос. конгресс с междунар. участием, посвящ. 115-летию Нац. мед. исслед. центру психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева М-ва здравоохранения Рос. Федерации и 165-летию со дня рождения В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург, 12–13 мая 2022 г.): сб. тез. / отв. ред. Н.Г. Незнанов. – СПб.: Изд-во НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2022. – С. 205.
121. Фастовцов, Г.А. Проблема диагностики шизофрении у пациентов, потребляющих психоактивные вещества / Г.А. Фастовцов, С.Н. Осколкова // Российский психиатрический журнал. – 2018. – №5. – С. 51–63.
122. Фецура, И.В. Клинический случай алкогольного делирия / И.В. Фецура // Научно-практическая конференция, посвящённая Дню психического здоровья (Тула, 27–29 октября 2017 г.): сб. тр. / Тульский гос. ун-т; под ред. Д. М. Ивашиненко. – Тула: Изд-во Тульского гос. ун-та, 2017. – С. 153–160.
123. Филиппова, Г.Ф. Особенности временной организации болевой чувствительности лабораторных животных в эксперименте с производными гамма-оксимасляной кислоты (оксибутират натрия) / Г.Ф. Филиппова, Л.П. Ларионов, И.М. Фатихов // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, №2. – С. 97–98.
124. Филиппова, Г.Ф. Особенности временной организации суточных вариаций температуры тела лабораторных животных в эксперименте при применении производных ГОМК (оксибутират натрия) / Г.Ф. Филиппова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – №2 (44). – С. 58–60.
125. Филиппова, Н.В. Роль иммунных механизмов в патогенезе эндогенных психозов: эволюция представлений / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, Е.В. Колесниченко [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, №2. – С.94–100.
126. Фримпонг, К. Возбуждение и делирий / К. Фримпонг, Э. Уэсли Эли, А. Банерджи; пер.: Я.И. Васильев, Д.Н. Проценко // Руководство по критической медицине: в 2 т. / Ж.-Л. Венсан, Э. Абрахам, Ф. Мур [и др.]; под ред. Ж.-Л. Венсана; пер. с англ. под науч. ред. Е.В. Григорьева. – 7-е изд. – СПб.: Человек, 2019. – Т. 1. – С. 9–16.
127. Характер кровоснабжения продолговатого мозга крыс при возникновении периодическом патологическом дыхании, вызванном оксибутиратом натрия / Л.Н. Тихомирова, Д.Д. Мацеевский, С.В. Ревенко, И.А. Тараканов // Патогенез. – 2018. – Т. 16, №4. – С. 119–123.
128. Химико-токсикологическое подтверждение отравлений гамма-оксибутиратом / О.Л. Заикина, Ю.В. Балабанов, А.М. Русаков [и др.] // Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении : материалы Всерос. конф. в рамках 3-го съезда врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина) (Москва, 06–07 октября 2016 г.): сб. тез. докл. / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Департамент здравоохранения г. Москвы; ред. кол.: М.Ш. Хубутия, Ю.С. Гольдфарб, С.А. Кабанова [и др.]

- др.]. – М.: Изд-во НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2016. – Т. 237. – С. 83–84.
129. «Химический секс» (обзор литературы) / В.Ю. Скрябин, А.С. Романов, Д.С. Хоряев [и др.] // Наркология. – 2018. – Т. 17, №3. – С. 88–92.
130. Хлынова, О.В. Гипераммониемия в практике терапевта и кардиолога: теоретическая и практическая значимость / О.В. Хлынова, В.В. Скачкова // Терапия. – 2021. – Т. 7, №5 (47). – С. 157–162.
131. Хомутов, А.Е. Модуляция гепарином холинолитического действия оксibuтирата натрия / А.Е. Хомутов, К.А. Пурсанов, О.В. Лушникова // Medicus. – 2017. – №3 (15). – С. 22–26.
132. Хорошилов, Г.П. Интоксикационные психозы, связанные с употреблением современных психоактивных веществ / Г.П. Хорошилов, А.В. Худяков // Практическая медицина. – 2015. – №5 (90). – С. 7–10.
133. Центральный антихолинергический синдром и делирий – две стороны одной медали? / М.С. Данилов, К.М. Лебединский, И.С. Симутис [и др.] // Клиническая больница. – 2021. – №4 (32). – С. 44–49.
134. Частота немедицинского употребления натрия оксibuтирата и методы его идентификации и количественного определения за рубежом и в РФ / А.П. Лупенко, Т.А. Тябина, А.В. Сияюткина, Е.А. Лукша // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №9. – С. 55–56.
135. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
136. Яновский, А.Е. Про- и антиоксидантные системы эритроцитов при тяжёлом алкогольном делирии с полинейропатией / А.Е. Яновский, Д.Б. Виноградов, И.В. Панаичев // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23, №4 (112). – С. 37–41.
137. A clinical research priority setting study for issues related to the use of methamphetamine and emerging drugs of concern in Australia / K.J. Siefried, N. Ezard, M. Christmass [et al.] // Drug and Alcohol Review. – 2022. – Vol. 41, №2. – P. 309–319.
138. A multicentre case series of analytically confirmed gamma-hydroxybutyrate intoxications in Western Australian emergency departments: Pre-hospital circumstances, co-detections and clinical outcomes / J.L. Smith, S. Greene, D. McCutcheon [et al.] // Drug and Alcohol Review. – 2024. – Vol. 43, №4. – P. 984–996.
139. A qualitative approach in understanding illness perception and treatment needs in patients with gamma hydroxybutyrate use disorder / H. Beurmanjer, E. M. Asperslag, L. Oliemeulen [et al.] // European Addiction Research. – 2019. – Vol. 25, №5. – P. 248–255.
140. A retrospective metabolomics analysis of gamma-hydroxybutyrate in humans: new potential markers and changes in metabolism related to GHB consumption / T. Wang, K.

- L. Nielsen, K. Frisch [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13, Article 816376.
141. Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series / D.K. Van Sassenbroeck, N. De Neve, P. De Paepe [et al.] // *Clinical Toxicology*. – 2007. – Vol. 45, № 5. – P. 533–538.
142. Absence of drug-drug interactions between  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB) and cobicistat / J. Moltó, L. Bailón, C. Pérez-Mañá [et al.] // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2021. – Vol. 77, №1. – P. 181–184.
143. Acute poisoning related to the recreational use of prescription drugs: an observational study from Oslo, Norway / M.M. Grimsrud, M. Brekke, V.L. Syse, O.M. Vallersnes // *BMC Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 19, №1. – Article 55.
144. Acute street drug poisoning in the patient with human immunodeficiency virus infection: the role of chemsex / R. Perelló, M. Aused, N. Saubí [et al.] // *Emergencias*. – 2018. – Vol. 30, №6. – P. 405–407.
145. Addressing alcohol and other drug use among young people from migrant and ethnic minority backgrounds: Perspectives of service providers in Melbourne, Australia / C. H. Douglass, K. Block, D. Horyniak [et al.] // *Health and Social Care in the Community*. – 2021. – Vol. 29, №6. – P. e308-e317.
146. Age-related prevalence and twelve-month incidence of illicit drug use in a cohort of Australian gay and bisexual men: Results from the Flux Study / F. Jin, M.A. Hammoud, L. Maher [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2018. – Vol. 188. – P. 175–179.
147. Alcohol and drugs use among drivers injured in road accidents in Campania (Italy): An 8-years retrospective analysis / A. Carfora, C. P. Campobasso, P. Cassandro [et al.] // *Forensic Science International*. – 2018. – Vol. 288. – P. 291–296.
148.  $\alpha 4\beta\delta$  GABA(A) receptors are high-affinity targets for  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB) / N. Absalom, L.F. Eghorn, I.S. Villumsen [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – Vol. 109, №33. – P. 13404–13409.
149. Alterations in gene expression after gamma-hydroxybutyric acid intake – A pilot study / L.M. Mehling, A. Spottke, A. Heidbreder [et al.] // *International Journal of Legal Medicine*. – 2017. – Vol. 131, №5. – P. 1261–1270.
150. APACHE II: a severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman // *Critical Care Medicine*. – 1985. – Vol. 13, №10. – P. 818–829.
151. Aronsen, A.C. Acute poisoning with gamma-hydroxybutyrate / A.C. Aronsen, M. Brekke, O.M. Vallersnes // *Journal of the Norwegian Medical Association*. – 2020. – Vol. 140, №10. – P. 1–8.

152. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar) / J.T. Sullivan, K. Sykora, J. Schneiderman [et al.] // *British Journal of Addiction*. – 1989. – Vol. 84, №11. – P. 1353–1357.
153. Baclofen to prevent relapse in gamma-hydroxybutyrate (GHB)-dependent patients: a multicentre, open-label, non-randomized, controlled trial / H. Beurmanjer, R.M. Kamal, C.A.J. de Jong [et al.] // *CNS Drugs*. – 2018. – Vol. 32, №5. – P. 437–442.
154. BDZs, designer BDZs, and Z-drugs: pharmacology and misuse insights / S. Zaami, S. Graziano, R. Tittarelli [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2022. – Vol. 28, №15. – P. 1221–1229.
155. Bernstein, A. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) withdrawal in a patient with polysubstance use / A. Bernstein // *Journal of Psychoactive Drugs*. – 2021. – Vol. 53, №4. – P. 299–301.
156. Bosch, O.G. The behavioural profile of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol in humans / O.G. Bosch, E. Seifritz // *Brain Research Bulletin*. – 2016. – Vol. 126, Pt. 1. – P. 47–60.
157. Brailsford, A.D. Pharmacokinetic properties of  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) in whole blood, serum, and urine / A.D. Brailsford, D.A. Cowan, A.T. Kicman // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2012. – Vol. 36, №2. – P. 88–95.
158. Brennan, R. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a scoping review of pharmacology, toxicology, motives for use, and user groups / R. Brennan, M.C. Van Hout // *Journal of Psychoactive Drugs*. – 2014. – Vol. 46, №3. – P. 243–251.
159. Brunetti, P. Recreational use of GHB and prescribed drugs: the challenge in forensic and clinical toxicology / P. Brunetti, F. Umani Ronchi // *La Clinica Terapeutica*. – 2021. – Vol. 172, №5. – P. 423–424.
160. Brunt, T.M. GHB, GBL и 1,4-BD addiction / T.M. Brunt, J.G. van Amsterdam, W. van den Brink // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – Vol. 20, №25. – P. 4076–4085.
161. Bühler, T. Knockout drugs: diagnostics in the emergency unit and clinical practice / T. Bühler, Y. Schmid, M.E. Liechti // *Praxis*. – 2019. – Vol. 108, №13. – P. 869–876.
162. Bulut, H. A new psychoactive substance, gamma hydroxybutyrate (GHB): A case report / H. Bulut // *Nöro Psikiyatri Arşivi*. – 2019. – Vol. 56, №3. – P. 229–231.
163. Busardo, F.P. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome / F.P. Busardo, A.W. Jones // *Current Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 13, №1. – P. 47–70.
164. Busardò, F.P. Interpreting  $\gamma$ -hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes / F.P. Busardò, A.W. Jones // *Clinical Toxicology*. – 2019. – Vol. 57, №3. – P. 149–163.
165. Butanediol conversion to gamma-hydroxybutyrate markedly reduced by the alcohol dehydrogenase blocker fomepizole / E. Liakoni, H. Gugelmann, D.A. Dempsey [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 105, №5. – P. 1196–1203.

166. Can emergency department clinicians diagnose gamma-hydroxybutyrate (GHB) intoxication based on clinical observations alone? / T.A. Smits, F.M. Gresnigt, M.E. Attema-de Jonge, E.J. Franssen // *Emergency Medicine Journal*. – 2021. – Vol. 38, №7. – P. 520–523.
167. Cappetta, M. Inpatient management of gamma-hydroxybutyrate withdrawal / M. Cappetta, B.P. Murnion // *Australasian Psychiatry*. – 2019. – Vol. 27, №3. – P. 284–287.
168. Case report: Another death associated to  $\gamma$ -hydroxybutyric acid intoxication / T. Küting, M. Krämer, W. Bicker [et al.] // *Forensic Science International*. – 2019. – Vol. 299. – P. 34–40.
169. Catabolism of GABA, succinic semialdehyde or gamma-hydroxybutyrate through the GABA shunt impair mitochondrial substrate-level phosphorylation / D. Ravasz, G. Kacso, V. Fodor [et al.] // *Neurochemistry International*. – 2017. – Vol. 109. – P. 41–53.
170. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications / E.G. Hoeffner, I. Gase, R. Jain [et al.] // *Radiology*. – 2004. – Vol. 231, №3. – P. 632–644.
171. Changes in illicit drug use and markets with the COVID-19 pandemic and associated restrictions: findings from the Ecstasy and Related Drugs Reporting System, 2016-20 / O. Price, N. Man, R. Bruno [et al.] // *Addiction*. – 2022. – Vol. 117, №1. – P. 182–194.
172. Characteristics and circumstances of death related to gamma hydroxybutyrate (GHB) / S. Darke, A. Peacock, J. Duflou [et al.] // *Clinical Toxicology*. – 2020. – Vol. 58, №11. – P. 1028–1033.
173. Characteristics and dose-effect relationship of clinical gamma-hydroxybutyrate intoxication: A case series / M. Abid, J. Kietzerow, S. Iwersen-Bergmann [et al.] // *Journal of Forensic Sciences*. – 2022. – Vol. 67, №1. – P. 416–427.
174. Characteristics of drug poisonings treated in eleven Spanish emergency departments: Differentiated analysis by sex / M. Galicia, D. Ibrahim-Achi, Ò. Miró [et al.] // *Adicciones*. – 2023. – Vol. 35, №3. – P. 315–324.
175. Characteristics of patients with analytically confirmed  $\gamma$ -hydroxybutyric acid/ $\gamma$ -butyrolactone (GHB/GBL)-related emergency department visits in Taiwan / T.I. Weng, L.Y. Chen, J.Y. Chen [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2021. – Vol. 120, №10. – P. 1914–1920.
176. Characterization of the GHB Withdrawal Syndrome / C.J.H. Wolf, H. Beurmanjer, B.A.G. Dijkstra [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, №11. – Article 2333.
177. Chems4EU: chemsex use and its impacts across four European countries in HIV-positive men who have sex with men attending HIV services / G.G. Whitlock, K. Protopapas, J.I. Bernardino [et al.] // *HIV Medicine*. – 2021. – Vol. 22, №10. – P. 944–957.

178. Chemsex: A new challenge in addiction medicine and infectious diseases / M. Gertzen, M. Strasburger, J. Geiger [et al.] // *Der Nervenarzt*. – 2022. – Vol. 93, №3. – P. 263–278.
179. Chemsex among men who have sex with men living outside major cities and associations with sexually transmitted infections: A cross-sectional study in the Netherlands / Y.J. Evers, G.A.F.S. Van Liere, C.J.P.A. Hoebe, N.H.T.M. Dukers-Muijters // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, №5. – Article e0216732.
180. Chemsex practice in France: An update in Addictovigilance data / A. Batisse, C. Eiden, S. Deheul [et al.] // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2022. – Vol. 36, №2. – P. 397–404.
181. Chemsex/slamsex-related intoxications: A case report involving gamma-hydroxybutyrate (GHB) and 3-methylmethcathinone (3-MMC) and a review of the literature / G. Drevin, L.H. Rossi, S. Férec [et al.] // *Forensic Science International*. – 2021. – Vol. 321, Article 110743.
182. Chien-Po, H. Amphetamine toxicity masked by concomitant  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) ingestion / H. Chien-Po, W. An-Yi // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 58. – P. 338–339.
183. Clinical characteristics and impacts of HIV infection in people with bipolar disorders / N. Yalin, I. Conti, S. Bagchi [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 294. – P. 794–801.
184. Clinical effect of ethanol co-use in patients with acute drug toxicity involving the use of central nervous system depressant recreational drugs / E.C. Heier, F. Eyer, C. Rabe [et al.] // *European Journal of Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 29, №4. – P. 291–300.
185. Clinical pharmacology of 1,4-butanediol and gamma-hydroxybutyrate after oral 1,4-butanediol administration to healthy volunteers / D. Thai, J.E. Dyer, P. Jacob, C.A. Haller // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – Vol. 81, №2. – P. 178–184.
186. Clinical relevance of ethanol coingestion in patients with GHB/GBL intoxication / M. Galicia, P.I. Dargan, A.M. Dines [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2019. – Vol. 314. – P. 37–42.
187. Clinical studies targeting stroke and ischemic insults / J. Lundbye, P.D. Lyden, K.H. Polderman, S. Schwab // *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 12–15.
188. Cognitive impairment following clinical or recreational use of gammahydroxybutyric acid (GHB): A Systematic Review / J.V. Amsterdam, T.M. Brunt, F.R. Pereira [et al.] // *Current Neuropharmacology*. – 2022. – Vol. 20, №4. – P. 809–819.
189. Comparative study: postmortem long-term stability of endogenous GHB in cardiac blood, femoral blood, vitreous humor, cerebrospinal fluid, and urine with and without

- sodium fluoride stabilization / T. Küting, B. Madea, C. Hess, M. Krämer // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2022. – Vol. 46, №5. – P. 519-527.
190. Comparison of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and the "date rape" drug GHB: behavioral toxicology in the mouse model / R. Arfè, S. Bilel, M. Tirri [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2021. – Vol. 238, №8. – P. 2275–2295.
191. Comparison of polydrug use prevalences and typologies between men who have sex with men and general population men, in Madrid and Barcelona / J.M. Guerras, J. Hoyos, P. García de Olalla [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, №21. – Article 11609.
192. Corstens, D. Excited delirium syndrome after withdrawal from 10 days long recreationally used GHB / D. Corstens // *Journal of Forensic and Legal Medicine*. – 2018. – Vol. 54. – P. 74–75.
193. Davis, K.E. Detection of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB) and  $\gamma$ -butyrolactone (GBL) in alcoholic beverages via total vaporization solid-phase microextraction (TV-SPME) and gas chromatography-mass spectrometry / K.E. Davis, L.D. Hickey, J.V. Goodpaster // *Journal of Forensic Sciences*. – 2021. – Vol. 66, №3. – P. 846–853.
194. Deaths in the lesbian, gay, bisexual and transgender United Kingdom communities associated with GHB and precursors / J.M. Corkery, B. Loi, H. Claridge [et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2018. – Vol. 19, №13. – P. 1086–1099.
195. Delic, M. Inpatient management of GHB/GBL withdrawal / M. Delic // *Psychiatria Danubina*. – 2019. – Vol. 31, Suppl. 3. – P. 354–356.
196. Detection of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid-related acids in blood plasma and urine: Extending the detection window of an exogenous  $\gamma$ -hydroxybutyric acid intake? / T. Küting, B. Schneider, A. Heidbreder [et al.] // *Drug Testing and Analysis*. – 2021. – Vol. 13, №9. – P. 1635–1649.
197. Determination of different recreational drugs in sweat by headspace solid-phase microextraction gas chromatography mass spectrometry (HS-SPME GC/MS): Application to drugged drivers / S. Gentili, C. Mortali, L. Mastrobattista [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2016. – Vol. 129. – P. 282–287.
198. Determination of endogenous GHB levels in chest and pubic hair / E. Bertol, F. Mari, A. Lachi [et al.] // *Forensic Science International*. – 2021. – Vol. 325, Article 110857.
199. Determination of GHB in human hair by HPLC-MS/MS: Development and validation of a method and application to a study group and three possible single exposure cases / E. Bertol, F. Mari, F. Vaiano [et al.] // *Drug Testing and Analysis*. – 2015. – Vol. 7, №5. – P. 376–384.
200. Detoxification of patients with GHB dependence / G.H. de Weert-van Oene, A.F. Schellekens, B.A. Dijkstra [et al.] // *Tijdschrift voor Psychiatrie*. – 2013. – Vol. 55, №11. – P. 885–890.

201. Detoxification with titration and tapering in gamma-hydroxybutyrate (GHB) dependent patients: The Dutch GHB monitor project / B.A. Dijkstra, R. Kamal, M.S. van Noorden [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2017. – Vol. 170. – P. 164–173.
202. Di Trana, A. Management of GHB acute intoxications / A. Di Trana, R. Beck, A. Del Rio // *La Clinica Terapeutica*. – 2021. – Vol. 171, №1. – P. e49–e51.
203. Differentiation of endogenous and exogenous  $\gamma$ -Hydroxybutyrate in rat and human urine by GC/C/IRMS / H. Kim, D. H. Lee, A. Go [et al.] // *International Journal of Legal Medicine*. – 2019. – Vol. 133, №6. – P. 1785–1794.
204. Direct activation of G-protein-gated inward rectifying K<sup>+</sup> channels promotes nonrapid eye movement sleep / B. Zou, W. S. Cao, Z. Guan [et al.] // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42, №3. – Article zsy244.
205. Direct monitoring of exogenous  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in body fluids by NMR spectroscopy / M. Palomino-Schätzlein, Y. Wang, A.D. Brailsford [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2017. – Vol. 89, №16. – P. 8343–8350.
206. Does sodium oxybate inhibit brain dopamine release in humans? An exploratory neuroimaging study / S.J. Kish, G. O'Leary, M. Mamelak [et al.] // *Human Psychopharmacology*. – 2021. – Vol. 36, №5. – Article e2791.
207. Doyno, C.R. Sedative-hypnotic agents that impact gamma-aminobutyric acid receptors: focus on flunitrazepam, gamma-hydroxybutyric acid, phenibut, and selank / C.R. Doyno, C.M. White // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 61, Suppl. 2. – P. S114-S128.
208. Drug-facilitated sexual assaults (DFSA): a serious underestimated issue / F.P. Busardò, M.R. Vari, A. di Trana [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2019. – Vol. 23, №24. – P. 10577–10587.
209. Drugs and driving prior to cannabis legalization: A 5-year review from DECP (DRE) cases in the province of Quebec, Canada / L. Vaillancourt, E. Viel, C. Dombrowski [et al.] // *Accident; Analysis and Prevention*. – 2021. – Vol. 149, Article 105832.
210. Dubois, B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, I. Litvan // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, №11. – P. 1621–1626.
211. Dunnett, C.W. Significance testing to establish equivalence between treatment, with special reference to data in the form of 2X2 tables / C.W. Dunnett, M. Gent // *Biometrics*. – Vol. 33, №4. – P. 593–602.
212. Dziadosz, M. Separated quantification of  $\gamma$ -hydroxybutyrate with liquid chromatography-tandem mass spectrometry in human urine and serum as an improvement of the analyte adduct ion-based quantification / M. Dziadosz, M. Klintschar, J. Teske // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2022. – Vol. 46, №6. – P. 676-682.
213. Easy and convenient millimole-scale synthesis of new, potential biomarkers for gamma-hydroxybutyric acid (GHB) intake: Feasible for analytical laboratories / C. Steuer, D. Quattrini, J. Raeber [et al.] // *Drug Testing and Analysis*. – 2022. – Vol. 14, №8. – P. 1460–1470.

214. Effect of chronic  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) administration on GHB toxicokinetics and GHB-induced respiratory depression / B.L. Morse, G.S. Chadha, M.A. Felmler [et al.] // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2017. – Vol. 43, №6. – P. 686–693.
215. Effect of gamma-hydroxybutyric acid on lipid peroxidation and tissue lactate level in experimental head trauma / A. Yosunkaya, A. Ak, H. Bariskaner [et al.] // *The Journal of Trauma*. – 2004. – Vol. 56, №3. – P. 585–590.
216. Effect of intubation for gamma-hydroxybutyric acid overdose on emergency department length of stay and hospital admission / P. Dietze, D. Horyniak, P. Agius [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. – 2014. – Vol. 21, №11. – P. 1226–1231.
217. Effects of GHB on psychomotor and driving performance / C. Centola, A. Giorgetti, S. Zaami, R. Giorgetti // *Current Drug Metabolism*. – 2018. – Vol. 19, №13. – P. 1065–1072.
218. Elliott, S. The presence of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in alcoholic and non-alcoholic beverages / S. Elliott, V. Burgess // *Forensic Science International*. – 2005. – Vol. 151, №2-3. – P. 289–292.
219. Extreme  $\gamma$ -butyrolactone overdose with severe metabolic acidosis requiring hemodialysis / D.M. Roberts, M.W. Smith, M. Gopalakrishnan [et al.] // *Annals of Emergency Medicine*. – 2011. – Vol. 58, №1. – P. 83–85.
220. Factors associated with transactional sex among a cohort of gay, bisexual, and other men who have sex with men in Vancouver, Canada / H.L. Armstrong, J.M. Sang, A. Skala [et al.] // *Sexual Health*. – 2022. – Vol. 18, №6. – P. 487–497.
221. Fantasy islands – The emergence of NMP in GBL-containing liquids in New Zealand / B. Bogun, M. Campbell, B. Marr [et al.] // *Forensic Science International*. – 2021. – Vol. 329, Article 111093.
222. Fatal combination with 3-methylmethcathinone (3-MMC) and gamma-hydroxybutyric acid (GHB) / C. Jamey, P. Kintz, L. Martrille, J.S. Raul // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2016. – Vol. 40, №7. – P. 546–552.
223. Fatty acid esters as novel metabolites of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid: A preliminary investigation / M. Kraemer, S. Broecker, T. Kueting [et al.] // *Drug Testing and Analysis*. – 2022. – Vol. 14, №4. – P. 690–700.
224. Felmler, M.A.  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicology / M.A. Felmler, B.L. Morse, M.E. Morris // *The AAPS Journal*. – 2021. – Vol. 23, №1. – Article 22.
225. Floyd, C.N. Baclofen in gamma-hydroxybutyrate withdrawal: patterns of use and online availability / C.N. Floyd, D.M. Wood, P.I. Dargan // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 74, №3. – P. 349–356.
226. Follman, K.E. Treatment of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid and  $\gamma$ -butyrolactone overdose with two potent monocarboxylate transporter 1 inhibitors, AZD3965 and AR-C155858 / K.

- E. Follman, M. E. Morris // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2019. – Vol. 370, №1. – P. 84–91.
227. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD; BDO): A literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use / J.M. Corkery, B. Loi, H. Claridge [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 53. – P. 52–78.
228. Gamma-butyrolactone overdose potentially complicated by co-ingestion of industrial solvent N-Methyl-2-Pyrrolidone / J. Melamed, R. Gerona, P.D. Blanc [et al.] // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2021. – Vol. 45, №3. – P. 322–324.
229.  $\gamma$ -Butyrolactone (GBL) // *Who Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-fifth report. Technical Report Series 973 / World Health Organization (WHO)*. – Geneva: WHO, 2012. – P. 14–15.
230. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for narcolepsy in adults: an updated systematic review and meta-analysis / X.M. Xu, Y.D. Wei, Y. Liu, Z.X. Li // *Sleep Medicine*. – 2019. – Vol. 64. – P. 62–70.
231. Gamma-hydroxybutyrate (GHB), 1,4-butanediol (1,4BD), and gamma-butyrolactone (GBL) intoxication: A state-of-the-art review / L. Dufayet, S. Bargel, A. Bonnet [et al.] // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2023. – Vol. 142, Article 105435.
232. Gamma-hydroxybutyrate (GHB), an unusual cause of high anion gap metabolic acidosis / L. Carlier, V. Van Belleghem, K. Croes [et al.] // *CJEM*. – 2018. – Vol. 20, №S2. – P. S2-S5.
233.  $\gamma$ -Hydroxybutyrate (Xyrem) ameliorates clinical symptoms and neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease / C. Klein, C. Mathis, G. Leva [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2015. – Vol. 36, №2. – P. 832–844.
234. Gamma-hydroxybutyrate abuse: pharmacology and poisoning and withdrawal management / E. Marinelli, R. Beck, A. Malvasi [et al.] // *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. – 2020. – Vol. 71, №1. – P. 19-26.
235. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering / C. A. de Jong, R. Kamal, B. A. Dijkstra, H. A. de Haan // *European Addiction Research*. – 2012. – Vol. 18, №1. – P. 40–45.
236. Gamma-hydroxybutyrate enhances mood and prosocial behavior without affecting plasma oxytocin and testosterone / O.G. Bosch, C. Eisenegger, J. Gertsch [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 62. – P. 1–10.
237. Gamma-hydroxybutyrate increases resting-state limbic perfusion and body and emotion awareness in humans / O.G. Bosch, F. Esposito, M.M. Havranek [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42, № 1. – P. 2141–2151.
238. Gamma-hydroxybutyrate toxicity // *MD Searchlight: [website]*. – Available at: [https://mdsearchlight.com/health/gamma-hydroxybutyrate-toxicity/?utm\\_source=pubmedlink&utm\\_campaign=MDS&utm\\_content=315](https://mdsearchlight.com/health/gamma-hydroxybutyrate-toxicity/?utm_source=pubmedlink&utm_campaign=MDS&utm_content=315) (accessed: 31 October 2024).

239. Gamma-hydroxybutyrate: is it a feasible alternative to midazolam in long-term mechanically ventilated children? / J. Michel, M. Hofbeck, T. Merz [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2019. – Vol. 35, №10. – P. 1721–1726.
240. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) critical review report ECoDD // WHO. Thirty-fifth Meeting (Geneva, 4-8 June 2012).
241. Gamma-Hydroxybutyric acid and baclofen decrease extracellular acetylcholine levels in the hippocampus via GABA(B) receptors / F. Nava, G. Carta, M. Bortolato, G. L. Gessa // *European Journal of Pharmacology*. – 2001. – Vol. 430, №2–3. – P. 261–263.
242. Gamma-hydroxybutyric acid-induced organic delirium complicated by polydrug use successfully treated with electroconvulsive therapy: a case report / M.F. Kjærgaard, P. Videbech, J. Nørbæk, B.H. Ebdrup // *Journal of Medical Case Reports*. – 2021. – Vol. 15, №1. – Article 596.
243. Gatch, M.B. Comparative behavioral pharmacology of three pyrrolidine-containing synthetic cathinone derivatives / M.B. Gatch, S.B. Dolan, M.J. Forster // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2015. – Vol. 354, №2. – P. 103–110.
244. Gender differences in acute recreational drug toxicity: a case series from Oslo, Norway / V.L. Syse, M. Brekke, M.M. Grimsrud [et al.] // *BMC Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 19, №1. – Article 29.
245. GHB levels in breast milk of women with narcolepsy with cataplexy treated with sodium oxybate / E.C. Barker, M. Puchowicz, J. Letterio [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 36. – P. 172–177.
246. GHB related acids (dihydroxy butyric acids, glycolic acid) can help in the interpretation of postmortem GHB results / P. Jarsiah, T. Kueting, J. Roehrich [et al.] // *Forensic Science International*. – 2020. – Vol. 316, Article 110536.
247. 247. GHB related acids are useful in routine casework of suspected GHB intoxication cases / P. Jarsiah, J. Roehrich, T. Kueting [et al.] // *Forensic Science International*. – 2021. – Vol. 324, Article 110833.
248. GHB roller-coaster: serotonin syndrome and withdrawal / D. Bosnjak Kuharic, J. Vukojevic, N. Zaja [et al.] // *Psychiatria Danubina*. – 2019. – Vol. 31, №3. – P. 371–373.
249. GHB toxicokinetics and renal monocarboxylate transporter expression are influenced by the estrus cycle in rats / H. Wei, J. Cao, T. Fallert [et al.] // *BMC Pharmacology and Toxicology*. – 2023. – Vol. 24, №1. – Article 58.
250. GHB-involved crimes among intoxicated patients / M. Kapitány-Fövényi, G. Zacher, J. Posta, Z. Demetrovics // *Forensic Science International*. – 2017. – Vol. 275. – P. 23–29.
251. Giorgetti, A. Toxicological characterization of GHB as a performance-enhancing drug / A. Giorgetti, F. P. Busardò, R. Giorgetti // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13, Article 846983.

252. Glasper, A. Within-patient variability in clinical presentation of gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report / A. Glasper, M. McDonough, J. Bearn // *European Addiction Research*. – 2005. – Vol. 11, №3. – P. 152–154.
253. Golden, C.J. Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: Theoretical orientation and comment/ C.J. Golden, R.N. Ariel, S.E. McKay [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1982. – Vol. 50, №2. – P. 291–300.
254. Goodwin, A.K. Physical dependence on gamma-hydroxybutyrate (GHB) prodrug 1,4-butanediol (1,4-BD): time course and severity of withdrawal in baboons / A.K. Goodwin, K.M. Gibson, E.M. Weerts // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2013. – Vol. 132, №3. – P. 427–433.
255. Goodwin, A.K. Self-administration of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD) in baboons / A.K. Goodwin, B.J. Kaminski, E.M. Weerts // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 225, №3. – P. 637–646.
256. Grela, A.A multifactorial critical appraisal of substances found in drug facilitated sexual assault cases / A. Grela, L. Gautam, M.D. Cole // *Forensic Science International*. – 2018. – Vol. 292. – P. 50–60.
257. Grund, J.P. Going Knock-Recurrent comatose GHB intoxication in the Netherlands and Flanders (Belgium) / J.P. Grund, D. de Bruin, S. van Gaalen // *The International Journal on Drug Policy*. – 2018. – Vol. 58. – P. 137–148.
258. Ha, H.H. Endogenous gamma-hydroxybutyrate in postmortem samples / H.H. Ha, D.C. Mata, J.R. Vargas // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2020. – Vol. 44, №3. – P. 263–267.
259. Hair testing of GHB: an everlasting issue in forensic toxicology / F.P. Busardò, S. Pichini, S. Zaami [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 56, №2. – P. 198–208.
260. Harris, K. When fantasy fades: A case of severe delirium due to GHB withdrawal / K. Harris, G.R. Harburg, K.Z. Isoardi // *Emergency Medicine Australasia*. – 2020. – Vol. 32, №1. – P. 169–170.
261. Hennessy, S.A. The reactivity of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in alcoholic solutions / S.A. Hennessy, S.M. Moane, S.D. McDermott // *Journal of Forensic Sciences*. – 2004. – Vol. 49, №6. – P. 1220–1229.
262. Heteroditopic chemosensor to detect  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB) in soft drinks and alcoholic beverages / S. Rodríguez-Nuévalos, M. Parra, S. Gil [et al.] // *The Analyst*. – 2021. – Vol. 146, №18. – P. 5601–5609.
263. Home manufacture of drugs: an online investigation and a toxicological reality check of online discussions on drug chemistry / E. Hearne, E.A. Alves, M.C. Van Hout, J.C. Grund // *Journal of Psychoactive Drugs*. – 2017. – Vol. 49, №4. – P. 279–288.

264. Hydroxybutyrate promotes the recovery from cerebral infarction by activating Amp-activated protein kinase signaling / H. Wu, P. Guo, X. Li [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – Vol. 16, №2. – P. 1195–1202.
265. Improving GHB withdrawal with baclofen: study protocol for a feasibility study for a randomised controlled trial / A. Lingford-Hughes, Y. Patel, O. Bowden-Jones [et al.] // *Trials*. – 2016. – Vol. 17, №1. – Article 472.
266. Increased use of illicit drugs in a Dutch cluster headache population / I.F. de Coo, W.C. Naber, L.A. Wilbrink [et al.] // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39, №5. – P. 626–634.
267. Increases in condomless chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, Belgium / C. Kenyon, K. Wouters, T. Platteau [et al.] // *AIDS Research and Therapy*. – 2018. – Vol. 15, №1. – Article 14.
268. Increasing emergency department admissions for chemsex-related intoxications in Barcelona, Spain, among people living with HIV: an observational study from 2018 to 2020 / G. Vallecillo, A. Losada, A. Inciarte [et al.] // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol. 22, №1. – Article 346.
269. Increasing emergency department attendances in central London with methamphetamine toxicity and associated harms / J.T. Harnett, P.I. Dargan, A.M. Dines [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2022. – Vol. 39, №6. – P. 463–466.
270. Inhibition of 1,4-butanediol metabolism in human liver in vitro / D. Lenz, M. Jübner, K. Bender [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2011. – Vol. 383, №6. – P. 647–654.
271. Inpatient gamma-hydroxybutyrate detoxification: A case report describing day-to-day therapeutic management / L. von Theobald, M. Rousselet, J. Cholet [et al.] // *Journal of Addiction Medicine*. – 2017. – Vol. 11, №3. – P. 231–234.
272. Inpatient GHB withdrawal management in an inner-city hospital in Sydney, Australia: a retrospective medical record review / K.J. Siefried, G. Freeman, D.M. Roberts [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2023. – Vol. 240, №1. – P. 127–135.
273. Intensive sex partying with gamma-hydroxybutyrate: factors associated with using gamma-hydroxybutyrate for chemsex among Australian gay and bisexual men - results from the Flux Study / M.A. Hammoud, A. Bourne, L. Maher [et al.] // *Sexual Health*. – 2018. – Vol. 15, №2. – P. 123–134.
274. Intoxication by gamma hydroxybutyrate and related analogues: Clinical characteristics and comparison between pure intoxication and that combined with other substances of abuse / Ò. Miró, M. Galicia, P. Dargan [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2017. – Vol. 277. – P. 84–91.
275. Johansson, J. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) induces cognitive deficits and affects GABAB receptors and IGF-1 receptors in male rats / J. Johansson, A. Gronbladh, M. Hallberg // *Behavioural Brain Research*. – 2014. – Vol. 269. – P. 164–174.

276. Jones, A. W. Concentration-time profiles of gamma-hydroxybutyrate in blood after recreational doses are best described by zero-order rather than first-order kinetics / A. W. Jones, A. Eklund, R. Kronstrand // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2009. – Vol. 33, №6. – P. 332–335.
277. Juurlink, D.N. The enigma of metformin-associated lactic acidosis / D.N. Juurlink, D.M. Roberts // *Clinical Toxicology*. – 2014. – Vol. 52, №2. – P. 85–87.
278. Kim, H. Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) index scores: a comparison with the cognitive domain scores of the Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB) / H. Kim, K.H. Yu, B.C. Lee [et al.] // *Dement Neurocogn Disord*. – 2021. – Vol. 20, №3. – P. 28–37.
279. Kunst, L.E. Prevalence and psychosocial correlates of party-drug use and associated problems among university students in the Netherlands / L.E. Kunst, W.A. Gebhardt // *Substance Use and Misuse*. – 2018. – Vol. 53, №12. – P. 2077–2088.
280. Kwatra, N.V. Toxicokinetic/toxicodynamic interaction studies in rats between the drugs of abuse  $\gamma$ -hydroxybutyric acid and ketamine and treatment strategies for overdose / N.V. Kwatra, M.E. Morris // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, №5. – Article 741.
281. Le, J.K. Gamma-Hydroxybutyrate Toxicity / J.K. Le, J.R. Richards // In: *Treasure Island: StatPearls Publ.*, 2024.
282. Learning and memory impairment induced by 1,4-butanediol is regulated by ERK1/2-CREB-BDNF signaling pathways in PC12 cells / C. Chen, L. Bu, H. Liu [et al.] // *Metabolic Brain Disease*. – 2022. – Vol. 37, №5. – P. 1451–1463.
283. Lessons to be learned from toxicological analyses in intoxicated patients and seized materials at an electronic music dance festival / P. Calle, K. Maudens, S. Lemoyne [et al.] // *Forensic Science International*. – 2019. – Vol. 299. – P. 174–179.
284. Levels of GHB in hair after regular application / A. Nebel, G. Mayer, C. Hess [et al.] // *Forensic Science International*. – 2021. – Vol. 325, Article 110885.
285. Liao, P.C. Clinical management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal delirium with CIWA-Ar protocol / P.C. Liao, H.M. Chang, L.Y. Chen // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2018. – Vol. 117, №12. – P. 1124–1127.
286. Longitudinal event-level sexual risk and substance use among gay, bisexual, and other men who have sex with men / J.M. Sang, Z. Cui, P. Sereda [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, №6. – Article 3183.
287. Long-term detection in hair of zolpidem, oxazepam and flunitrazepam in a case of drug-facilitated sexual assault / A. Carfora, C.P. Campobasso, P. Cassandro [et al.] // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2022. – Vol. 46, №1. – P. e16–e20.
288. Madah-Amiri, D. Intoxication with GHB/GBL: characteristics and trends from ambulance-attended overdoses / D. Madah-Amiri, L. Myrmel, G. Brattebø // *Scandinavian*

- Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2017. – Vol. 25, №1. – Article 98.
289. Maitre, M. Mechanisms for the specific properties of  $\gamma$ -Hydroxybutyrate in brain / M. Maitre, C. Klein, A.G. Mensah-Nyagan // *Medicinal Research Reviews*. – 2016. – Vol. 36, №3. – P. 363–388.
290. Maldonado, J.R. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure / J.R. Maldonado // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2018. – Vol. 33, №11. – P. 1428–1457.
291. Management and treatment of gamma butyrolactone withdrawal syndrome: a case report and review / L. Ghio, A. Cervetti, M. Respino [et al.] // *Journal of Psychiatric Practice*. – 2014. – Vol. 20, №4. – P. 294–300.
292. Marijuana and illicit drugs: Correlates of condomless anal sex among adolescent and emerging adult sexual minority men / D. Cain, S. Samrock, S.S. Jones [et al.] // *Addictive Behaviors*. – 2021. – Vol. 122, Article 107018.
293. Maxwell, S. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature / S. Maxwell, M. Shahmanesh, M. Gafos // *The International Journal on Drug Policy*. – 2019. – Vol. 63. – P. 74–89.
294. McIntosh, B.W. Accidental calcium, magnesium, potassium and sodium oxybates (Xywave) overdose: mistiming of a single night's narcolepsy medication leading to respiratory failure requiring mechanical ventilation / B.W. McIntosh, C. Mayeux // *British Medical Journal Case Reports*. – 2024. – Vol. 17, №5. – Article e260025.
295. McVeigh, J.A sentinel population: The public health benefits of monitoring enhanced body builders / J. McVeigh, M. Salinas, R. Ralphs // *The International Journal on Drug Policy*. – 2021. – Vol. 95, Article 102890.
296. Medical emergencies related to ethanol and illicit drugs at an annual, nocturnal, indoor, electronic dance music event / P. Calle, N. Sundahl, K. Maudens [et al.] // *Prehospital and Disaster Medicine*. – 2018. – Vol. 33, №1. – P. 71–76.
297. Melatonin successfully rescues hippocampal bioenergetics and improves cognitive function following drug intoxication by promoting Nrf2-ARE signaling activity / L.Y. Chen, T.Y. Renn, W.C. Liao [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2017. – Vol. 63, №2. – Article e12417.
298. Methyl-4-hydroxybutyrate and ethyl-4-hydroxybutyrate as potential markers for simultaneous consumption of GHB/GBL and alcohol: preliminary investigations / T. Küting, N. Beier, M. Krämer, B. Madea // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2020. – Vol. 44, №8. – P. 818–828.
299. Monastrol, a 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione, as structural scaffold for the development of modulators for GHB high-affinity binding sites and  $\alpha 1\beta 2\delta$  GABAA receptors / M. Damgaard, A. Al-Khawaja, M. Nittegaard-Nielsen [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 138. – P. 300–312.

300. Monitoring of the interconversion of gamma-butyrolactone (GBL) to gamma hydroxybutyric acid (GHB) by Raman spectroscopy / T. Munshi, V.L. Brewster, H.G. Edwards [et al.] // *Drug Testing and Analysis*. – 2013. – Vol. 5, №8. – P. 678–682.
301. Morse, B.L. Effects of monocarboxylate transporter inhibition on the oral toxicokinetics/toxicodynamics of  $\gamma$ -hydroxybutyrate and  $\gamma$ -butyrolactone / B.L. Morse, M.E. Morris // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2013. – Vol. 345, №1. – P. 102–110.
302. Mortali, C. GHB concentration in a related post-mortem case / C. Mortali, P. Berretta // *La Clinica Terapeutica*. – 2020. – Vol. 171, №3. – P. e235-e236.
303. Multi-drug cocktails: Impurities in commonly used illicit drugs seized by police in Queensland, Australia / Y. Peck, A.R. Clough, P.N. Culshaw, M.J. Liddell // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2019. – Vol. 201. – P. 49–57.
304. N-acetylcysteine: A potential treatment for substance uses disorders / R.L. Tomko, J.L. Jones, A.K. Gilmore [et al.] // *Current Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17, №6. – P. 30–55.
305. Nahar, L.K. Baclofen: to screen or not to screen in postmortem blood? / L.K. Nahar, K.G. Murphy, S. Paterson // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2021. – Vol. 45, №6. – P. 612–618.
306. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Boscolo-Berto, G. Viel, S. Montagnese [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2012. – Vol. 16, №5. – P. 431–443.
307. Neu, P. Course and complications of GHB detoxification treatment: a 1-year case series / P. Neu // *Der Nervenarzt*. – 2019. – Vol. 90, №5. – P. 509–515.
308. Neurophysiological signature of gamma-hydroxybutyrate augmented sleep in male healthy volunteers may reflect biomimetic sleep enhancement: a randomized controlled trial / D.A. Dornbierer, D.M. Baur, B. Stucky [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44, №11. – P. 1985–1993.
309. Neuroprotection by therapeutic hypothermia / Y.J. Sun, Z.Y. Zhang, B. Fan, G.Y. Li // *Frontiers in Neuroscience*. – 2019. – Vol. 13, Article 586.
310. No party, no drugs? Use of stimulants, dissociative drugs, and GHB/GBL during the early COVID-19 pandemic / A. Bendau, L. Viohl, M.B. Petzold [et al.] // *The International Journal on Drug Policy*. – 2022. – Vol. 102, Article 103582.
311. Nocturnal gamma-hydroxybutyrate reduces cortisol-awakening response and morning kynurenine pathway metabolites in healthy volunteers / D.A. Dornbierer, M. Boxler, C.D. Voegel [et al.] // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 22, №10. – P. 631–639.
312. Palamar, J.J. "Flakka" use among high school seniors in the United States / J.J. Palamar, C. Rutherford, K.M. Keyes // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2019. – Vol. 196. – P. 86–90.

313. Palamar, J.J. Trends in drug use among electronic dance music party attendees in New York City, 2016–2019 / J.J. Palamar, K.M. Keyes // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2020. – Vol. 209, Article 107889.
314. Party drugs: when « recreation » rhymes with « consultation» / S. Merlo, S. Jamme, B. Gartner, C. Fehlmann // *Revue Médicale Suisse*. – 2019. – Vol. 15, №658. – P. 1394–1396.
315. Pathophysiology review: seven neurotransmitters associated with delirium / M.A. Mulkey, S.R. Hardin, D.M. Olson, C.L. Munro // *Clinical Nurse Specialist CNS*. – 2018. – Vol. 32, №4. – P. 195–211.
316. Pattern and characteristics of ecstasy and related drug (ERD) presentations at two hospital emergency departments, Melbourne, Australia, 2008-2010 / D. Horyniak, L. Degenhardt, de V. Smit [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2014. – Vol. 31, №4. – P. 317–322.
317. Patterns of injecting and non-injecting drug use by sexual behaviour in people who inject drugs attending services in England, Wales and Northern Ireland, 2013-2016 / E. Heinsbroek, R. Glass, C. Edmundson [et al.] // *The International Journal on Drug Policy*. – 2018. – Vol. 55. – P. 215–221.
318. Phan, V. The assessment and management of gamma hydroxybutyrate use in general practice / V. Phan, S. Arunogiri, D.I. Lubman // *Australian Journal of General Practice*. – 2020. – Vol. 49, №1-2. – P. 73–78.
319. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of  $\gamma$ -hydroxybutyrate in healthy subjects / M.E. Liechti, B.B. Quednow, E. Liakoni [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 81, №5. – P. 980–988.
320. Pharmacological treatment in  $\gamma$ -Hydroxybutyrate (GHB) and  $\gamma$ -Butyrolactone (GBL) dependence: detoxification and relapse prevention / R.M. Kamal, M.S. van Noorden, W. Wannet [et al.] // *CNS Drugs*. – 2017. – Vol. 31, №1. – P. 51–64.
321. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning / H.E. Persson, G.K. Sjöberg, J.A. Haines [et al.] // *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. – 1998. – Vol. 36, №3. – P. 205–213.
322. Presentations to an urban emergency department in Switzerland due to acute  $\gamma$ -hydroxybutyrate toxicity / E. Liakoni, F. Walther, C.H. Nickel, M.E. Liechti // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 24, №1. – Article 107.
323. Prevalence of drug use during sex among swingers and perceived benefits and risks – a cross-sectional internet survey in the Netherlands / Y.J. Evers, N.H.T.M. Dukers-Muijers, C.J.G. Kampman [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2020. – Vol. 96, №1. – P. 40–46.
324. Prevalence of Illicit Drug Use During Pregnancy: A Global Perspective. R.A. Tavella, D.E. Abreu VOM, A.L. Muccillo-Baisch, D.A. Silva Júnior FMR // *An Acad Bras Cienc*. – 2020. – Vol. 92, №4. – Article:e20200302.

325. Prevalence of positive toxicology analysis from the French national registry for sudden unexpected infant death (Tox-MIN) / I. Claudet, S. de Visme, G. Duthoit [et al.] // *Clinical Toxicology*. – 2022. – Vol. 60, №1. – P. 38–45.
326. Prevalence of recreational drug use reported by men who have sex with men attending sexual health clinics in Manchester, UK / A. Tomkins, S. Ahmad, L. Cannon [et al.] // *International Journal of STD and AIDS*. – 2018. – Vol. 29, №4. – P. 350–356.
327. Prevention of lipotoxicity in pancreatic islets with gammahydroxybutyrate / J.H.M. Yung, L.S.N. Yeung, A. Iovic [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, №3. – Article 545.
328. Procida, A. Smartphone-based colorimetric determination of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate in alcoholic beverage samples / A. Procida, K. C. Honeychurch // *Journal of Forensic Sciences*. – 2022. – Vol. 67, №4. – P. 1697–1703.
329. Prospective investigation of the performance of 2 gamma-hydroxybutyric acid tests: DrugCheck GHB single test and Viva-E GHB immunoassay / T.A. Smits, F.M.J. Gresnigt, B.D. van Groen [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2020. – Vol. 42, №1. – P. 139–145.
330. Psychoactive substances, alcohol and tobacco consumption in HIV-infected outpatients / J.M. Jacquet, H. Peyriere, A. Makinson [et al.] // *AIDS*. – 2018. – Vol. 32, №9. – P. 1165–1171.
331. Rate of elimination of  $\gamma$ -hydroxybutyrate from blood determined by analysis of two consecutive samples from apprehended drivers in Norway / M. Årnes, L. Bachs, M. A. Sammarai [et al.] // *Forensic Science International*. – 2020. – Vol. 314, Article 110374.
332. Reade, M.C. Sedation and delirium in the intensive care unit / M.C. Reade, S. Finfer // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370, №5. – P. 444–454.
333. Recreational drug overdose – clinical value of toxicological analysis / T. Zellner, F. Eyer, C. Rabe [et al.] // *Toxics*. – 2024. – Vol. 12, №9. – Article 662.
334. Relationship between postmortem urine and blood concentrations of GHB furnishes useful information to help interpret drug intoxication deaths / A.W. Jones, A. Holmgren, F.C. Kugelberg, F.P. Busardò // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2018. – Vol. 42, №9. – P. 587–591.
335. Replacing GHB with GBL in recreational settings: a new trend in chemsex / F.P. Busardò, M. Gottardi, A. Tini [et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2018. – Vol. 19, №13. – P. 1080–1085.
336. Rhabdomyolysis related to acute recreational drug toxicity-A Euro-DEN study / W. Waldman, P.M. Kabata, A.M. Dines [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, №3. – Article e0246297.
337. Richter, M. Liquid ecstasy intoxication: GHB is more prevalent than assumed and is potentially more harmful / M. Richter // *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. – 2018. – Vol. 113, №2. – Article 157.
338. Risk factors of  $\gamma$ -hydroxybutyrate overdosing / D.J. Korf, T. Nabben, A. Benschop [et al.] // *European Addiction Research*. – 2014. – Vol. 20, №2. – P. 66–74.

339. Rodriguez-Cruz, V. Drug-drug interaction between diclofenac and gamma-hydroxybutyric acid / V. Rodriguez-Cruz, T. Ren, M.E. Morris // *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. – 2021. – Vol. 42, №8. – P. 351–358.
340. Rodriguez-Cruz, V.  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid-ethanol drug-drug interaction: reversal of toxicity with monocarboxylate transporter 1 inhibitors / V. Rodriguez-Cruz, M.E. Morris // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2021. – Vol. 378, №1. – P. 42–50.
341. Rubin, B.A. The therapy of experimental influenza in mice with antibiotic lactones and related compounds / B.A. Rubin, N.J. Giarman // *The Yale Journal of Biology and Medicine*. – 1947. – Vol. 19, №6. – P. 1017–1022.
342. Santy, T. GHB abuse in a pregnant patient in clinical practice / T. Santy, G. Heylens, K. Audenaert // *Tijdschrift voor Psychiatrie*. – 2020. – Vol. 62, №10. – P. 896–900.
343. Sex enhancers: challenges, threats and the need for targeted measures / S. Marinelli, P. Berretta, R. Pacifici, A. Del Rio // *La Clinica Terapeutica*. – 2019. – Vol. 170, № 3. – P. e181-e183.
344. Sexualised drug use in the United Kingdom (UK): A review of the literature / C. Edmundson, E. Heinsbroek, R. Glass [et al.] // *The International Journal on Drug Policy*. – 2018. – Vol. 55. – P. 131–148.
345. Sexualized drug use and specialist service experience among MSM attending urban and rural sexual health clinics in England and Scotland / R. Kennedy, J. Murira, K. Foster [et al.] // *International Journal of STD and AIDS*. – 2021. – Vol. 32, №14. – P. 1338–1346.
346. Simultaneous quantification of  $\gamma$ -hydroxybutyrate,  $\gamma$ -butyrolactone, and 1,4-butanediol in four kinds of beverages / S. Jin, X. Ning, J. Cao, Y. Wang // *International Journal of Analytical Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020, Article 8837743.
347. Sociodemographic and substance use characteristics of  $\gamma$  hydroxybutyrate (GHB) dependent inpatients and associations with dependence severity / T.M. Brunt, M.W. Koeter, N. Hertoghs [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2013. – Vol. 131, №3. – P. 316–319.
348. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention / K. Skala, F. Caputo, A. Mirijello [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2014. – Vol. 15, №2. – P. 245–257.
349. Sodium oxybate treatment in pediatric type 1 narcolepsy / M. Moresco, F. Pizza, E. Antelmi, G. Plazzi // *Current Drug Metabolism*. – 2018. – Vol. 19, №13. – P. 1073–1079.
350. Spanish Research Network on Drugs in Hospital Emergency Departments — the REDUrHE registry: general analysis and comparisons between weekend and weekday poisonings / D. Ibrahim-Achi, Ò. Miró, M. Galicia [et al.] // *Emergencias*. – 2021. – Vol. 33, №5. – P. 335–344.

351. Spearing, M.K., Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP / M.K. Spearing, R.M. Post, G.S. Leverich [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1997. – Vol. – 73, №3. P. 71–159.
352. Stefani, M. 1,4-Butanediol overdose mimicking toxic alcohol exposure / M. Stefani, D.M. Roberts // *Clinical Toxicology.* – 2020. – Vol. 58, №3. – P. 204–207.
353. Straw, L.B. Dexmedetomidine-induced fever and delirium: A case report / L.B. Straw, C.R. Dodson, D.S. Schrift // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* – 2018. – Vol. 43, №3. – P. 430–433.
354. Successful management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal using baclofen as a standalone therapy: A case report / S. Habibian, K. Ahamad, M. McLean, M.E. Socias // *Journal of Addiction Medicine.* – 2019. – Vol. 13, №5. – P. 415–417.
355. Successful treatment of severe, treatment resistant GHB withdrawal through thiopental-coma / C.F. Vos, M. Pop-Purceanu, M.J.W. van den Berg, A.F.A. Schellekens // *Substance Abuse.* – 2021. – Vol. 42, №1. – P. 33–38.
356. Summary of an experimental and clinical study on a metabolic substrate with inhibitory central action: sodium 4-hydroxybutyrate / H. Laborit, J.M. Jouany, J. Gerard, F. Fabiani // *La Presse Médicale.* – 1960. – Vol. 68. – P. 1867–1869.
357. Sundal, E.V. Severe delirium after GHB abuse / E.V. Sundal, L.M. Giil // *Journal of the Norwegian Medical Association.* – 2020. – Vol. 140, №2. – P. 1–4.
358. Symptoms and signs in interpreting gamma-hydroxybutyrate (GHB) intoxication – an explorative study / M.W. Stomberg, K. Knudsen, H. Stomberg, I. Skärsäter // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* – 2014. – Vol. 22, Article 27.
359. Synthetic cathinones related fatalities: an update / S. Zaami, R. Giorgetti, S. Pichini [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2018. – Vol. 22, №1. – P. 268–274.
360. Tapering with pharmaceutical GHB or benzodiazepines for detoxification in GHB-dependent patients: A matched-subject observational study of treatment-as-usual in Belgium and The Netherlands / H. Beurmanjer, J.J. Luykx, B. De Wilde [et al.] // *CNS Drugs.* – 2020. – Vol. 34, №6. – P. 651–659.
361. Tay, E. Current insights on the impact of gamma-hydroxybutyrate (GHB) abuse / E. Tay, W.K.W. Lo, B. Murnion // *Substance Abuse and Rehabilitation.* – 2022. – Vol. 13. – P. 13–23.
362. Tay, E.M. Severe GHB withdrawal delirium managed with dexmedetomidine / E.M. Tay, R.I. Graham, R.O. Day // *The Medical Journal of Australia.* – 2016. – Vol. 205, №6. – P. 251–252.
363. The clinical toxicology of  $\gamma$ -hydroxybutyrate,  $\gamma$ -butyrolactone and 1,4-butanediol / L.J. Schep, K. Knudsen, R.J. Slaughter [et al.] // *Clinical Toxicology.* – 2012. – Vol. 50, №6. – P. 458–470.

364. The drug of abuse gamma-hydroxybutyric acid exhibits tissue-specific nonlinear distribution / M.A. Felmler, B.L. Morse, K.E. Follman, M.E. Morris // *The AAPS Journal*. – 2017. – Vol. 20, №1. – Article 21.
365. The effect of co-occurring substance uses on gamma-hydroxybutyric Acid Withdrawal Syndrome / R.M. Kamal, B.A. Dijkstra, A.J. Loonen, C.A. De Jong // *Journal of Addiction Medicine*. – 2016. – Vol. 10, №4. – P. 229–235.
366. The prevalence of non-fatal overdose among people who inject drugs: A multi-stage systematic review and meta-analysis / S. Colledge, A. Peacock, J. Leung [et al.] // *The International Journal on Drug Policy*. – 2019. – Vol. 73. – P. 172–184.
367. The Richmond Agitation–Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients / C.N. Sessler, M.S. Gosnell, M.J. Grap [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166, №10. – P. 1338–1344.
368. The World Drug Report: Executive Summary Conclusions and Policy Implications 2019 / United Nations. – Vienna, 2019. – 53 p. – Available at: [https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19\\_Booklet\\_1\\_EXECUTIVE\\_SUMMARY.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_1_EXECUTIVE_SUMMARY.pdf) (accessed: 07 November 2024).
369. Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease / K. Kurisu, J.Y. Kim, J. You, M.A. Yenari // *Current Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 26, №29. – P. 5430–5455.
370. Tini, A. Has GBL replaced GHB in recreational settings? / A. Tini, A. Del Rio // *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. – 2020. – Vol. 71, №2. – P. 167–168.
371. Towiwat, P. Comparative study of equimolar doses of gamma-hydroxybutyrate (GHB), 1,4-butanediol (1,4-BD) and gamma-butyrolactone (GBL) on catalepsy after acute and chronic administration / P. Towiwat, S. Phattananarudee, T.J. Maher // *Food and Chemical Toxicology*. – 2013. – Vol. 51. – P. 337–342.
372. Tran, J.V. Poisonings by substances of abuse at the Oslo Accident and Emergency Outpatient Clinic 2014-18 / J.V. Tran, M. Brekke, O.M. Vallersnes // *Journal of the Norwegian Medical Association*. – 2021. – Vol. 141, №7. – P. 1–12.
373. Treating alcohol dependence with an abuse and misuse deterrent formulation of sodium oxybate: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled study / J. Guiraud, G. Addolorato, H.J. Aubin [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 52. – P. 18–30.
374. Treatment consumption and treatment re-enrollment in GHB-dependent patients in The Netherlands / M.S. van Noorden, T. Mol, J. Wisselink [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2017. – Vol. 176. – P. 96–101.
375. Treatment of gamma-hydroxybutyrate withdrawal / N.A.W. Strand, T.S. Petersen, L.M. Nielsen, S. Boegevig // *Ugeskrift for Laeger*. – 2017. – Vol. 179, №50. – Article V03170240.

376. Trends in gamma-hydroxybutyrate-related harms based on ambulance attendances from 2012 to 2018 in Victoria, Australia / S. Arunogiri, F. Moayeri, R. Crossin [et al.] // *Addiction*. – 2020. – Vol. 115, №3. – P. 473–479.
377. Trends in reported GHB-related presentations to Sydney emergency departments between 2012 and 2021 / O. Harris, K.J. Siefried, A. Chiew [et al.] // *Emergency Medicine Australasia*. – 2024. – Vol. 36, №4. – P. 604–608.
378. Trombley, T.A. DARK classics in chemical neuroscience: gamma-hydroxybutyrate (GHB) / T.A. Trombley, R.A. Capstick, C.W. Lindsley // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 11, №23. – P. 3850–3859.
379. Trzepacz, P.T. A symptom rating scale for delirium / P.T. Trzepacz, R.W. Baker, J. Greenhouse // *Psychiatry Res.* – 1988. – Vol.23, №1. – P. m89–97.
380. Unity in diversity: A systematic review on the GHB using population / B.A. G. Dijkstra, H. Beurmanjer, A.E. Goudriaan [et al.] // *The International Journal on Drug Policy*. – 2021. – Vol. 94, Article 103230.
381. Use of medications for the treatment of alcohol dependence: A retrospective study conducted in 2011-2012 / R. Agabio, S. Balia, G.L. Gessa, P.P. Pani // *Current Drug Research Reviews*. – 2021. – Vol. 13, №2. – P. 154–164.
382. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium / P.T. Trzepacz, D. Mittal, R. Torres [et al.] // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2001. – Vol. 13, №2. – P. 229–242.
383. van Helmond, L.P.F.M. Safety of withholding intubation in gamma-hydroxybutyrate- and gamma-butyrolactone-intoxicated coma patients in the emergency department / L.P.F.M. van Helmond, F.M.J. Gresnigt // *European Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 27, №3. – P. 223–227.
384. Van Hout, M.C. “A costly turn on”: patterns of use and perceived consequences of mephedrone based head shop products amongst Irish injectors / M.C. Van Hout, T. Bingham // *The International Journal on Drug Policy*. – 2012. – Vol. 23, №3. – P. 188–197.
385. Van Mechelen, J.C. Severe illicit gamma-hydroxybutyric acid withdrawal in a pregnant woman: what to do? / J.C. van Mechelen, B. Dijkstra, A. Vergouwen [et al.] // *BMJ Case Reports*. – 2019. – Vol. 12, №12. – Article e230997.
386. Variation of drugs involved in acute drug toxicity presentations based on age and sex: an epidemiological approach based on European emergency departments / Ó. Miró, W. S. Waring, P. I. Dargan [et al.] // *Clinical Toxicology*. – 2021. – Vol. 59, №10. – P. 896–904.
387. Variations in sexual behaviors by use of specific substances among Vancouver gay, bisexual, and other men who have sex with men: an event-level analysis / S. Aguilera-Mijares, J.M. Sang, L. Wang [et al.] // *Archives of Sexual Behavior*. – 2021. – Vol. 50, №7. – P. 2875–2886.

388. Vijay, N.A Novel monocarboxylate transporter inhibitor as a potential treatment strategy for  $\gamma$ -hydroxybutyric acid overdose / N. Vijay, B.L. Morse, M.E. Morris // *Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol. 32, №6. – P. 1894–1906.
389. When “chems” meet sex: a rising phenomenon called “chemsex” / R. Giorgetti, A. Tagliabracci, F. Schifano [et al.] // *Current Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 15, №5. – P. 762-770.
390. White, C.M. Pharmacologic, pharmacokinetic, and clinical assessment of illicitly used  $\gamma$ -hydroxybutyrate / C.M. White // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 57, №1. – P. 33–39.
391. Zhou, H. Interleukin 6 augments mechanical strain-induced C-reactive protein synthesis via the stretch-activated channel-nuclear factor  $\kappa$  B signal pathway / H. Zhou, Y. Li, G. Huang [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 99, №8. – P. 6–570.