

*На правах рукописи*

БУЗАНОВ  
Дмитрий Владимирович

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЭТАНОЛОМ  
ПРЕПАРАТАМИ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКОГО И АДЕНОЗИНЕРГИЧЕСКОГО  
ДЕЙСТВИЯ В РАННЕМ ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

3.3.4. Токсикология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

**Официальные оппоненты:** **Сабаев Александр Владимирович**  
доктор медицинских наук, доцент, Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» Министерства здравоохранения Омской области, отделение острых отравлений, заведующий отделением, главный токсиколог Омской области и Сибирского федерального округа  
**Черный Валерий Станиславович**  
доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное казенное образовательное учреждение высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра медико-биологических дисциплин, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 68.1.005.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (192029, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1)

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 68.1.005.01  
доктор медицинских наук, профессор

**Луковникова Любовь Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последнее десятилетие в России ежегодно регистрируется от 20 до 45 тыс. смертельных случаев от отравления алкоголем, часто связанных с групповыми и массовыми интоксикациями (Бонитенко Ю.Ю., 2005; Васильев С.А. и соавт., 2013; Краева Ю.В. и соавт., 2013). По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека уровень потребления алкоголя в России является одним из самых высоких в мире, а медико-социальные, демографические и экономические последствия острой алкоголизации в нашей стране выходят на одно из первых мест (Аминджанов С.А., Барашкова Г.М., 1987; Краева Ю.В. и соавт., 2013; Лобан О.С., 2016). В структуре смертности трудоспособного населения в Российской Федерации (РФ) отравления и травматизм занимают второе место. Чрезмерное потребление этанола в течение короткого времени способно вызвать тяжелое отравление с угнетением сознания вплоть до комы нередко со смертельным исходом (Краева Ю.В. и соавт., 2013; Лобан О.С., 2016). Летальность при таких случаях, даже в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) токсикологических центрах составляет 1% (Васильев С.А., 2008; Баринская и соавт., 2009; Васильев С.А. и соавт., 2013; Краева Ю.В. и соавт., 2013). По данным Областного Бюро судебно-медицинской экспертизы, в стационарах сельской местности отравления этанолом составляют до 70% и более от всех острых отравлений (Прозоровский В.Б., 2007; Bettinger J., Davis A., 2014; Chang S. et al., 2021). До 65% всех поступающих в центр лечения острых отравлений Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе составляют пациенты с отравлениями этанолом, часто в сочетании с нейротропными веществами (Афанасьев В.В. и соавт., 2002; Васильев С.А. и соавт., 2013; Краева Ю.В. и соавт., 2013).

Этанол оказывает действие практически на все системы организма человека. При остром отравлении лидируют поражения ЦНС, миокарда, печени и почек, что определяет клиническую картину острой интоксикации этанолом, поэтому препаратами «первой» линии в фармакологической коррекции нарушений являются нейро-, гепато-, и кардиотропные средства, наряду с общепринятыми мероприятиями в ОРИТ. Тяжесть состояния пациентов при поступлении в клинику определяется неспецифическим действием этанола на мембранные и внутриклеточные «мишени» (рецепторы, ферменты). Механизм развития токсической комы изучен не до конца, это сдерживает разработку эффективных средств лечения острых отравлений этанолом (Бонитенко Ю.Ю., 2005; Машанов А.В., Юшков Г.Г., 2008; Головкин А.И., 2013; Зайцев О.С., Царенко С.В., 2014; Ливанов Г.А. и соавт., 2017; Александровский В.Н. и соавт., 2018).

**Степень разработанности темы исследования.** В доступной нам литературе мы не нашли сведений о диссертационных работах в Российской Федерации, странах СНГ, которые освещали бы вопросы лечения пациентов с острым отравлением этанолом с алкогольной комой с акцентом на ускоренное

восстановление сознания. Несвоевременное проведение лечебных мероприятий при тяжелых отравлениях приводит к развитию ранних осложнений, отдаленных последствий и неблагоприятных исходов отравлений. Известны различные варианты лечения острого отравления этанолом на основе медикаментозной и немедикаментозной детоксикации (Шабанов П.Д., 2007; Шилов О.В. и соавт., 2012; Халютин Д.А. и соавт., 2015). Существующие фармакологические средства для лечения острых алкогольных интоксикаций направлены на основные звенья патогенеза отравлений спиртами (Пиголкин Ю.И., 2003; Носов А.В., 2014; Афанасьев, В.В. и соавт., 2016). В арсенале современных средств терапии алкогольной комы используют препараты с нейрональной и метаболической активностью: ГАМК-, дофамин-, холин-, серотонин-ергические средства, препараты, модификаторы метаболизма спиртов, соединения, коррегирующие клеточный энергодефицит (Башарин В.А., 2011; Лужников Е.А., 2012; Рудакова А.В., 2013; Носов А.В., 2014; Рейнюк В.Л. соавт., 2015; Халютин Д.А. и соавт., 2015; Афанасьев, В.В. и соавт., 2016). Эти препараты оказывают противогипоксическое, церебропротекторное и другие виды действия, они способны повышать неспецифическую резистентность организма (Башарин В.А., 2011; Носов А.В., 2014; Халютин Д.А. и соавт., 2015; Афанасьев, В.В. и соавт., 2016). Однако, эти вещества не оказывают пробуждающего действия, не сокращают длительность комы и не восстанавливают функции центральной нервной системы (ЦНС) в полной мере (Головко А.И., 2013; Ливанов Г.А. и соавт., 2017). Таким образом, в настоящее время в России не существует эффективных препаратов для антидотной терапии отравления тяжелых отравлений этанолом (Головко А.И., 2013; Афанасьев В.В. и соавт., 2016; Ciureleo R. et al., 2013; Tabakoff V., Hoffman P.L., 2013; Brent J. et al., 2017). Поиск и изучение препаратов, способных оказать пробуждающее действие при алкогольной коме и минимизировать клинические последствия интоксикации, является важной проблемой современной токсикологии. В последние годы интенсивно исследуется проблема воздействия пептидергических средств на медиаторный дисбаланс у больных с острым отравлением этанолом (Башарин В.А., 2011; Афанасьев, В.В. и соавт., 2016; Tabakoff V., Hoffman P.L., 2013; Brent J. et al., 2017). Ряд исследователей в России и за рубежом отмечают перспективность использования пептидных препаратов, которые благодаря нейропротекторному действию, снижали продолжительность и выраженность нейротоксических нарушений, проявляющихся у экспериментальных животных после периода острой алкогольной интоксикации (Башарин В.А., 2011; Халютин Д.А. и соавт., 2015; Афанасьев, В.В. и соавт., 2016). В многочисленных экспериментальных работах последних лет продемонстрирована выраженная нейропротекторная активность препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия ( $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин) (Башарин В.А., 2011; Халютин Д.А. и соавт., 2015; Афанасьев, В.В. и соавт., 2016; Tabakoff V., Hoffman P.L., 2013). Однако оценка их клинической эффективности в качестве средств терапии острого отравления этанолом до настоящего времени не осуществлена, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

**Цель исследования:** совершенствование терапии острого отравления этанолом путем воздействия на пептидергические и аденозинергические системы центральной нервной системы в раннем госпитальном периоде.

**Задачи исследования:**

1. Определить основные факторы, определяющие тяжесть состояния пациентов при остром отравлении этанолом в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи (СтОСМП) в раннем госпитальном периоде.

2. Оценить динамику восстановления сознания при остром отравлении этанолом с дефицитарным нарушением сознания (алкогольной комой) при применении препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в раннем госпитальном периоде.

3. Определить влияние препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия у пациентов с острым тяжелым отравлением этанолом с признаками печеночной дисфункции на клинические и биохимические показатели в раннем госпитальном периоде.

4. Оптимизировать маршрутизацию пациентов с острым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания, поступающих в стационарное отделение скорой медицинской помощи (СтОСМП) городского многопрофильного стационара.

**Научная новизна исследования.** Впервые проведена клиническая оценка эффективности раннего применения инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия у пациентов с острым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания (алкогольной комой). Впервые установлено его влияние при раннем применении на скорость восстановления сознания у пациентов, поступающих в СтОСМП многопрофильного стационара с дефицитарным нарушением сознания алкогольного генеза. Применение инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в условиях СтОСМП позволяет провести комплексное обследование, безопасное для пациента и персонала, с целью выявления других коморбидных заболеваний. Впервые установлено, что раннее применение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в комплексной терапии острого тяжелого отравления этанолом с проявлениями печеночной дисфункции в условиях специализированного токсикологического ОРИТ приводит к сокращению длительности угнетения сознания и к достоверному снижению лабораторных показателей печеночной дисфункции (снижение показателей АЛТ, АСТ на 20% и 25% соответственно) к концу первых суток лечения.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Показана перспектива исследования новых средств для лечения острого тяжелого отравления этанолом среди пептидных препаратов группы глутатиона. Установлено влияние препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия на более быстрое восстановления сознания при его дефицитарном нарушении сознания алкогольного генеза, что способствует безопасному для пациента

и персонала проведению комплексного обследования на уровне СтОСМП многопрофильного стационара. Клинически обоснована целесообразность раннего применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия при лечении пациентов с острым тяжелым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания, как на этапе СтОСМП многопрофильного стационара, так и в комплексной терапии острого отравления этанолом в условиях специализированного токсикологического ОРИТ.

**Методология и методы исследования.** Методология включала поиск и анализ научной информации для постановки научной задачи; планирование и осуществления исследования, описание клинических случаев, статистическую обработку и анализ полученных результатов исследования. Исследовались группы пациентов с острым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню клинических и лабораторных исследований. Сравнительный межгрупповой анализ проводился по основным клиническим и лабораторным показателям. Для проведения статистического анализа были использованы непараметрические критерии. Оценка различий средних данных была осуществлена при помощи U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости  $p$ , который не превышал 0,05. Сравнение количественных данных для несвязанных выборок проводили с использованием критерия Манна-Уитни и с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для сравнения категориальных данных между группами применяли точный критерий Фишера. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий, был принят  $p < 0,05$ . Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов Microsoft Excel и Statistica 10. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка ( $n \leq 50$ ). В качестве метода описания количественных показателей использовалась медиана с интервалом между 25-м и 75-м%. Для изучения влияния различных факторов на течение острого отравления был применен дисперсионный факторный анализ. Учитывая характер распределения, отличный от нормального, определяли медиану, 25-й и 75-й процентиля в виде  $Me [Q1-Q3]$ , оценку достоверности различий средних данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для проверки гипотез о наличии связи между результативным признаком и исследуемыми факторами, а также для установления силы влияния факторов и их взаимодействий использовали метод дисперсионного анализа.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Одним из ведущих факторов, определяющих тяжесть состояния пациентов с острым отравлением этанолом является токсическое поражение центральной нервной системы, клинически проявляющееся дефицитарным нарушением сознания.
2. Применение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в составе комплексной терапии в условиях СтОСМП у пациентов с дефицитарным

нарушением сознания алкогольного генеза (кома 1 ст.) приводит к сокращению времени восстановления сознания в 2,7 раза.

3. Включение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в комплексную терапию острого тяжелого отравления этанолом у пациентов с дефицитным нарушением сознания (кома 2 ст.) и с признаками печеночной дисфункции в специализированном токсикологическом ОРИТ приводит к сокращению времени восстановления сознания и к снижению лабораторных показателей печеночной дисфункции в более ранние сроки.

4. Использование препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия у пациентов с дефицитным нарушением сознания алкогольного генеза (алкогольной комой 1 ст.) в составе комплексной терапии в раннем госпитальном периоде в многопрофильном стационаре позволяет проводить безопасное и своевременное обследование и лечение в условиях СтОСМП у 73% пациентов и сократить длительность пребывания в стационаре.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности результатов определяется достаточным числом обследованных пациентов, рандомизацией, формированием групп сравнения и контроля, адекватными методами исследования, достаточными сроками исследования и корректными методами статистической обработки. Результаты проведенных исследований были изложены и обсуждены: на Международной конференции «Проблемы и перспективы развития анестезиологии и реаниматологии и клинической токсикологии» (Узбекистан, Бухара, 2016); на 14-ой Всероссийской научной-методической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2017); на 23-ей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скорая помощь – 2023» (Санкт-Петербург, 2023); на секционном заседании «Диагностика и лечение острых отравлений» научно-практической конференции «Джанелидзе-ские чтения» (Санкт-Петербург, 2024).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и реализованы в учебно-педагогическом процессе кафедры Скорой медицинской помощи и кафедры Токсикологии и медицинской защиты ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на циклах усовершенствования для врачей скорой и неотложной медицинской помощи «Скорая медицинская помощь. Подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста», «Неотложная токсикология и наркология», «Общая и клиническая токсикология», а также, в учебном процессе в отделе клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» на практических занятиях на циклах «Токсикология», «Актуальные вопросы клинической токсикологии», «Диагностика и лечение острых отравлений веществами наркотического

действия», а также – в практическую работу отделения реанимации и интенсивной терапии № 11 и отделения острых отравлений № 2 ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». Результаты исследования внедрены в практику научной работы Научно-исследовательского центра, кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

**Личный вклад автора.** Состоит в изучении научной литературы и проведении теоретического анализа публикаций по теме исследования. На этапе планирования работы автором сформулированы цель и задачи, определены методы исследования, разработан дизайн исследования. Выполнено формирование базы данных и осуществлена обработка полученных результатов, проведено их обобщение и обсуждение, разработана схема лечения. Автор непосредственно участвовал в обследовании и лечении исследуемых пациентов (n=128), в проведении анализа полученных результатов, статистической обработки. На основе проведенной работы автором сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в получении результатов исследований – 90%, в статистической обработке, полученных данных – 80%.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 5 статей в других изданиях. Соискатель является соавтором издания «Национальное руководство. Скорая медицинская помощь» / под ред. С.Ф. Багненко, С.С. Петрикова, И.П. Миннуллина, А.Г. Мирошниченко – 2-е изд., перераб. и доп. (Глава «Острые отравления»). По теме исследования получен 1 патент.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В работе содержатся 25 таблиц и 6 рисунков. Библиографический список содержит 122 источника: 54 российских источника и 68 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен обзор современной научной литературы по нейромедиаторным и метаболическим нарушениям при хронической алкогольной интоксикации и современным представлениям о принципах терапии острых отравлениях этанолом. Во второй главе представлены материалы и методы исследований. В ней освещены результаты 1 этапа исследования в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи многопрофильного стационара и результаты 2 этапа исследования в условиях специализированного токсикологического отделения реанимации и интенсивной терапии. В третьей главе представлены результаты собственных исследований. В четвертой главе

представлено обсуждение результатов исследования. Обобщение полученных результатов представлено в виде заключения, выводов и практических рекомендации.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом данного исследования были пациенты с острым отравлением этанолом с развитием алкогольной комы. Предметом исследования стало лечение пациентов с острым отравлением этанолом с дефицитарным расстройством сознания алкогольного генеза в условиях СтОСМП и в токсикологическом ОРИТ с применением препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия. Исследование выполнено на кафедре скорой медицинской помощи и хирургии повреждений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе СПб ГБУЗ «Александровская больница» и ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Основанием для проведения исследования являлось официальное разрешение Минздрава РФ № 880 от 26 декабря 2016 г., Совета по этике (выписка из протокола № 134 от 04.10. 2016) и локального этического комитета (выписка из протокола № 11/2022).

В исследование включено 128 пациентов (94 мужчины и 34 женщины) с острым отравлением этанолом с развитием алкогольной комы. Среднее время от употребления алкоголя пациентами до доставки их в стационар составило около  $5 \pm 2$  ч. На догоспитальном этапе всем пациентам проводилась изоволемическая гемодилюция глюкозо-солевыми полиионными растворами с витаминами, профилактика осложнений, поддержание жизненно важных функций, симптоматическая терапия. Всем исследованным пациентам в стационаре проводилась стандартная терапия острых отравлений этанолом, согласно федеральным клиническим рекомендациям «Токсическое действие алкоголя» (под ред. Остапенко Ю.Н., 2013 г.). Критерии включения в исследование на 1 этапе: возраст 21-60 лет; выраженное угнетение сознания (алкогольная кома 28-30 баллов с оценкой по шкале комы Глазго-Питсбург – ШКГП (Pittsburg Brain Stem Score, 1991); этанол в крови более 2,5 г/л; подписанное информированное согласие законного представителя пациента либо заключение консилиума врачей о возможности привлечения пациента к участию в исследовании. Критерии не включения в исследование: глубокое угнетение сознания (токсическая кома менее 20 баллов по шкале комы ШКГП), черепно-мозговая травма и воспалительные поражения ЦНС, отравления другими веществами депримирующего действия (лекарственные средства, наркотические вещества), вирусные гепатиты, цирроз печени, наличие ВИЧ-инфекции, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и печени в стадии декомпенсации, онкозаболевания, беременность. Критерии включения пациентов в исследование на 2 этапе: возраст

21-60 лет; нарушение сознания 20-27 баллов по шкале комы ШКГП; этанол в крови более 2,5 г/л; признаки печеночной дисфункции (повышение уровня АЛТ, АСТ, ГТТП, общего билирубина); подписанное информированное согласие законного представителя пациента, либо заключение консилиума врачей о возможности привлечения пациента к участию в исследовании. Критерии не включения пациентов в исследование на 2 этапе: глубокая кома (менее 20 баллов по шкале ШКГП); выраженные гемодинамические расстройства; аспирационный синдром; наличие данных о возможности комбинированного отравления.

**Этапы исследования.** В работе исследовано применение у пациентов с острым отравлением этанолом с дефицитарным расстройством сознания (алкогольной комой) известного отечественного препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия ( $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин) в дозе 3,0 мг/кг массы тела, внутривенно, однократно. Все пациенты базовую терапию согласно клиническим рекомендациям по лечению отравления этанолом. Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе (в блоке критических состояний СтОСМП СПб ГБУЗ «Александровская больница») исследовано 76 пациентов, средний возраст 42 [38; 48] лет (62 мужчины, 14 женщин) с острым отравлением этанолом с дефицитарным расстройством сознания (алкогольная кома 1 ст.: 29,4 [28,4; 29,5] баллов по ШКГП) и без признаков печеночной дисфункции. Средняя концентрация этанола в крови составила 2,8 [2,6; 2,9] г/л. Группа « $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин» – 40 пациентов, группа «Плацебо» – 36 пациентов. Длительность участия пациента в исследовании – 12 часов. Оценивали длительность угнетения сознания, неврологический статус, состояние жизненно важных систем организма. На втором этапе исследования (в специализированном отделении токсикологической реанимации) оценивали эффективность применения аналогичной дозы препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (3 мг/кг) при поступлении у более тяжелой группы пациентов с острым отравлением этанолом с дефицитарным расстройством сознания (алкогольная кома 2 ст.: 23,5 [21,5; 25,5] баллов по ШКГП) и лабораторными признаками печеночной дисфункции. Длительность участия пациентов в исследовании – 24 часа. Распределение исследованных пациентов по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение исследованных пациентов по группам

Группы	Этапы	
	1-й этап: Кома-1 (n=76)	2-й этап: Кома-2 (n=52)
Группа «Плацебо»	36	32
Группа « $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин»	40	20
Всего – 128	76	52

**Методы исследования.** При выполнении исследования анализировали медицинскую документацию догоспитального этапа, анамнез больных, данные объективного исследования, результаты лабораторных и инструментальных

методов оценки состояния больных при поступлении пациентов в стационар и в динамике (на 1 этапе исследования – в течение 12 часов, на 2 этапе исследования – в течение 24 часов наблюдения). В качестве первичного критерия эффективности терапии была выбрана динамика показателей шкалы комы Глазго-Питсбург (ШКГП), которая комплексно отражает динамику именно неврологического статуса пациента (уровень сознания и базовые стволовые рефлексы). Шкала содержит 7 пунктов оценки – реакция открывания глаз, речевая и моторная пробы, реакция зрачков на свет реакции черепных нервов, судороги, спонтанное дыхание.

Всем исследованным пациентам выполнялись следующие лабораторные исследования: 1) клинический анализ крови; 2) анализ биохимических показателей плазмы крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин, глюкоза, креатинин, общий белок, мочевины, лактат, калий, натрий, хлор, кальций); 3) коагулограмма; 4) анализ газов и кислотно-основного состояния в смешанной (капиллярной) крови; 5) общий анализ мочи. Дополнительно к оценке длительности угнетения сознания, неврологического статуса, состояния жизненно важных систем организма на втором этапе оценивалась лабораторная динамика печеночной функции (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин) к концу первых суток лечения. Пациентам 1 этапа оценивали динамику показателей электрофизиологических характеристик сердца по ЭКГ: предсердно-желудочковой проводимости (интервал P-Q), внутрижелудочковой проводимости (длительность комплекса QRS), продолжительности процессов деполяризации и реполяризации желудочков сердца (интервал QT). В работе исследовано применение отечественного препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в дозе 3,0 мг/кг массы тела, внутривенно, однократно. Препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (официальное название «Моликсан»), раствор для внутривенного и внутримышечного введения, разрешён к медицинскому применению Фармакологическим комитетом пр. № 10 от 12.07.2001 г. (регистрационный № 001355/02-14.07.11) и применяется в клинической практике около 20 лет. По классификации Hodge препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия относится к V классу «практически не токсичных» лекарственных средств. При этом токсические дозы превышают средние терапевтические в сотни раз, что свидетельствует о большой широте терапевтического действия, хорошей переносимости и высокой безопасности препарата. Препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия представляет собой органическую соль биологически активных метаболитов – инозина и пептида – глицил-цистеинил-глутамат. Методом рандомизации пациенты определялись в группу «Na<sub>2</sub> GSSG-инозин» (72 пациентов), которым дополнительно к терапии сразу при поступлении в стационар вводился препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия однократно, внутривенно (струйно) в дозе 3,0 мг/кг в разведении 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении по объему 1:1 или в группу «Плацебо» (56 пациентов), которым

дополнительно к стандартной детоксикационной терапии вводился физиологический раствор внутривенно в дозе 10 мл. Вводимые препараты и их дозировка в обеих группах были идентичными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Результаты первого этапа исследования.** На первом этапе, в СтОСМП СПб ГБУЗ «Александровская больница», в блоке критических состояний приемного отделения, исследовалось 76 пациентов (46 мужчин, 30 женщин) с острым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания (алкогольная кома с 1 ст.) без признаков печеночной дисфункции. Группа «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» – 40 пациентов, группа «Плацебо» – 36 пациентов. Оценивали длительность угнетения сознания, неврологический статус, состояние жизненно важных систем организма, ЭКГ. Лабораторный мониторинг на 1 этапе исследования проводился по точкам: при поступлении в СтОСМП через 3 часа и через 12 часов от введения препарата. ЭКГ пациентам снимали при поступлении, через 3 и 12 часов от начала лечения. Группа «Na<sub>2</sub> GSSG-инозин» 34 мужчины и 6 женщин средний возраст 42 [38; 48] года, этанол крови 2, 8 [2,6; 2,9] г/л, в группе «Плацебо» 28 мужчин и 8 женщин средний возраст 40,5 [37; 47] лет, этанол крови 2,8 [2,5; 3,1] г/л. Среди исследованных пациентов преобладали мужчины (80% – в группе «Плацебо» и 85% – в группе «Na<sub>2</sub> GSSG-инозин») среднего возраста без избыточного веса. Глубина угнетения сознания оценивалась по шкале комы Глазго-Питсбург: в группе «Плацебо» уровень медианы составил 29,5 [28,5; 30,5] баллов, в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» 29,4 [28,4; 29,5] балла. Достоверных отличий по исследуемому показателю при поступлении выявлено не было. Динамика изменения сознания у исследованных пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Уровень сознания по ШКГП у пациентов в СтОСМП

Точки наблюдения	Баллы по ШКГП	
	группа «Плацебо» (n=36)	группа «Na <sub>2</sub> GSSG-инозин» (n=40)
При поступлении (Ч+0)	29,5 [28,5; 30,5]	29,4 [28,4; 29,5]
Через 1 час (Ч+1)	29,5 [28,7; 30,1]	32,5 [31,5; 33,0] *
Через 3 часа (Ч+3)	30,5 [30,1; 30,9]	34,6 [34,4; 34,9] **
Через 6 часов (Ч+6)	33,0 [31,5; 33,8]	35,0 [34,8; 35,0]
Через 12 часов (Ч+12)	35,0 [35,0; 35,0]	35,0 [35,0; 35,0]
Полное восстановление сознания, мин.	540 [460; 580]	210 [180; 250]

Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%;75%]); \* – p=0,05 по отношению к контролю; \*\* – p=0,001 по отношению к контролю.

Скорость полного восстановления сознания в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» почти в 2,7 раза превышала показатель в группе «Плацебо». Назначение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия не оказывало

существенного влияния на скорость снижения уровня этанола крови по сравнению с группой «Плацебо», что продемонстрировано в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика уровня сознания по ШКГП и этанола крови

Точки наблюдения	Показатели	Группа «Плацебо» (n=36)	Группа «Na <sub>2</sub> GSSG-инозин» (n=40)
При поступлении (Ч+0)	ШКГП, баллы	29,5 [28,5; 30,5]	29,4 [28,4; 29,5]
	Этанол крови, г/л	2,8±0,3	2,8±0,2
Через 3 часа (Ч+3)	ШКГП, баллы	30,5 [30,1; 30,9]	34,6 [34,4; 34,9]*
	Этанол крови, г/л	2,5±0,1	2,4±0,1
Через 12 часов (Ч+12)	ШКГП, баллы	35,0 [35,0; 35,0]	35,0 [35,0; 35,0]
	Этанол крови, г/л	1,4±0,2	1,1±0,2

Примечание: \* – p=0,001 по отношению к контролю.

Несмотря на то, что скорость восстановления сознания больных в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» почти в 2,7 раза превышала данный показатель в группе «Плацебо», скорость редукции этанола через 3 часа терапии в группах наблюдения значимо не различалась. При исследовании значений показателей центральной гемодинамики при поступлении достоверных отличий выявлено не было. Отмечено выявило положительное влияние препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия на гемодинамические показатели – нормализацию частоты сердечных сокращений. У значительной части пациентов (45%) заболевание сопровождалось тахикардией, которая при проведении стандартной терапии сохранялась на протяжении 6 часов и только через 12 часов снижалась на 20%. При применении препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия достоверная коррекция тахикардии отмечена уже через 3 часа от начала терапии. Также оценивалась динамика показателей электрофизиологических характеристик сердца по ЭКГ: предсердно-желудочковой проводимости (интервал P-Q), внутрижелудочковой проводимости (длительность комплекса QRS), продолжительности процессов деполяризации и реполяризации желудочков сердца (интервал QT). Проведенный анализ показал положительное влияние на динамику интервалов PQ и QT в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин», которое отсутствовало в группе «Плацебо», что продемонстрировано в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Продолжительность интервала PQ (сек) у пациентов в СтОСМП

Точки измерения	Группа «Плацебо», n=36	Группа «Na <sub>2</sub> GSSG-инозин», n=40	Значение p при межгрупповом сравнении
Ч+0	0,15 [0,13; 0,17]	0,15 [0,14; 0,17]	0,53
Ч+3	0,15 [0,14; 0,17]	0,15 [0,13; 0,16]	0,53
Ч+12	0,15 [0,13; 0,16]	0,14 [0,13; 0,16]	0,51

Таблица 5 – Изменение продолжительности интервала QTc (мсек) у пациентов в СтОСМП (внутригрупповые сравнения)

Точки измерения		Группа «Плацебо», n=36	Группа «Na <sub>2</sub> GSSG-инозин», n=40
Ч+0	Интервал QTc	433 [401; 455]	429 [387; 450]
Ч+3	Интервал QTc	433 [406; 465]	434 [387; 454]
	p при сравнении с этапом Ч+05	0,15	0,41
Ч+12	Интервал QTc	435 [398; 453]	430 [388; 450]
	p при сравнении с этапом Ч+0	0,64	0,67

Как хорошо известно из кардиологии, при увеличении интервалов PQ и QT значительно возрастает риск возникновения жизнеопасных аритмий, особенно на фоне выраженного интоксикационного синдрома.

При исследовании показателей красной крови – эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, отраженных в общем анализе крови при поступлении, в обеих группах выраженных отклонений от нормальных значений выявлено не было. При исследовании значений показателей электролитного баланса в исследованных группах не было отмечено выраженных сдвигов показателей натрия, калия в отличие от нормы. При исследовании парциального напряжения кислорода в обеих исследуемых группах отмечали снижение оксигенации крови и медианы значений в группе «Плацебо», составили 91,1 [84,7; 103,3] мм рт. ст. В группе «Na<sub>2</sub> GSSG-инозин» медиана парциального напряжения кислорода составила 87,7 [82,7; 106,1] мм рт. ст., достоверных межгрупповых отличий выявлено не было. При поступлении больных с острыми отравлениями в обеих группах отмечали выраженную гиперлактатемию, свидетельствующую о наличии грубых метаболических расстройств в обеих исследуемых группах. В группе «Плацебо» медиана значений лактата составила 2,8 [2,1; 3,6] ммоль/л. В группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» медиана значения лактата была 2,7 [2,1; 3,9] ммоль/л. Достоверных отличий по уровню лактата при поступлении между исследуемыми группами не было. Тенденция к снижению уровня лактата в обеих группах отмечена только к 12 часу наблюдения. Нормализация показателей кислотно-основного состояния (КОС) крови связано с улучшением функции внешнего дыхания (частоты и глубины дыхания) вследствие улучшения сознания и активизации пациентов. На 1 этапе исследования оценивалась маршрутизация пациентов с дефицитным нарушением сознания алкогольного генеза (алкогольной комой 1 ст.), лечение которых начиналось на уровне СтОСМП. 73% пациентов группы «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» были успешно пролечены в условиях блока критических состояний СтОСМП и выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение, 27% пациентов группы были госпитализированы в общеклинические отделения для дальнейшего наблюдения в связи с дополнительно выявленными осложнениями сопутствующих заболеваний. Таким образом, никто из группы «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» не нуждался в дальнейшем в госпитализации в ОРИТ. Напротив, 72% пациентов из группы «Плацебо» после

обследования и проведенного лечения в условиях блока критических состояний СтОСМП нуждались в госпитализации в ОРИТ в связи с замедленным восстановлением сознания, 22% пациентов группы были госпитализированы в обще клинические отделения для продолжения наблюдения и лечения и только 6% пациентов были выписаны после проведенного в СтОСМП лечения в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение (таблица 6).

Таблица 6 – Маршрутизация пациентов с дефицитарным нарушением сознания алкогольного генеза (алкогольная кома 1 ст.) в многопрофильном стационаре скорой помощи

Движение пациентов в стационаре		Группа «Плацебо» (n=36)	Группа «Na <sub>2</sub> GSSG-инозин» (n=40)
Пролечено в БКС СтОСМП		2	29
Госпитализация	в отделения	8	11
	в ОРИТ	26	0

Достигнутое в условиях блока критических состояний СтОСМП ускоренное восстановление сознания у пациентов, поступающих с дефицитарным нарушением сознания алкогольного генеза (алкогольной комой 1 ст.) способствует более быстрому и качественному проведению необходимого обследования для исключения других возможных причин угнетения сознания, что в дальнейшем снижает количество пациентов, нуждающихся в госпитализации в ОРИТ.

**Результаты второго этапа исследования.** На втором этапе исследования оценивали эффективность применения аналогичной дозы препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (3 мг/кг) у более тяжелой группы пациентов с острым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания (алкогольная кома 2 ст.) и клинико-лабораторными признаками печеночной дисфункции при поступлении в специализированное отделение токсикологической реанимации. Исследовано 52 пациента, (32 мужчины, 20 женщин) средний возраст 39,5 лет – с острым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания до уровня комы 2 ст.: 20-27 баллов по ШКГП с признаками печеночной дисфункции (с повышенным уровнем АЛТ, АСТ, ГГТП, общего билирубина). Группа «Na<sub>2</sub> GSSG-инозин» – 32 пациента (30 мужчин, 2 женщины), группа «Плацебо» – 20 пациентов (18 мужчин и женщины). Методология обследования принципы лечения пациентов соответствовали аналогичным для первого этапа. Помимо аналогичной 1 этапу оценки длительности угнетения сознания и гемодинамических показателей отмечали динамику лабораторных показателей печеночной функции (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин. Длительность участия пациента в исследовании на втором этапе составляла 24 часа. У исследованных пациентов второго этапа при поступлении отмечались более высокие уровни содержания этанола в крови исследованных пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Содержание этанола в биосредах пациентов ОРИТ

Показатели	Группа «Плацебо», n=20	Группа «Na <sub>2</sub> GSSG-инозин», n=32
Этанол крови, г/л	3,9 [2,9; 4,6]	3,9 [3,1; 5,5]
Этанол мочи, г/л	4,9 [4,0; 6,3]	5,3 [4,6; 6,9]
Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]).		

При объективной оценке глубины токсического поражения ЦНС, которое оценивали по ШКГП в группе «Плацебо» уровень медианы составил 23,5 [21,5; 25,5] балла, в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» 23 [22; 25] балла (см. таблицу 8).

Таблица 8 – Динамика шкалы комы Глазго-Питсбург и ЧСС у пациентов ОРИТ

Показатель, ед. изм.	Группа «Плацебо», n=20	Группа «Na <sub>2</sub> GSSG-инозин», n=32
Длительность угнетения сознания, мин.	660 [580; 720]	360 [300; 450] **
<i>Исходные данные</i>		
Шкала Глазго-Питсбург (ШКГП), балл	23,5 [21,5; 25,5]	23 [22; 25]
ЧСС, уд/мин	114,0 [101,5; 121,5]	111,0 [100,5; 120,0]
<i>Через 1 час</i>		
Шкала Глазго-Питсбург, балл	26 [23; 28]	28 [24; 30]
ЧСС, уд/мин	112,0 [99,5; 122,5]	104,5 [96,5; 114,0]#
<i>Через 3 часа</i>		
Шкала Глазго-Питсбург, балл	30 [27,5; 32]	32 [30; 33]
ЧСС, уд/мин	104,5 [98,5; 116,0]	94,0 [88,5; 102,0]
<i>Через 6 часов</i>		
Шкала Глазго-Питсбург, балл	33 [32; 34]	34 [33; 35]
ЧСС, уд/мин	101,5 [98,5; 112,0]	94,0 [88,5; 102,0]
<i>Через 12 часов</i>		
Шкала Глазго-Питсбург, балл	35 [34; 35]	35 [34; 35]
ЧСС, уд/мин	101,5 [98,5; 112,0]	89,5 [80,5; 98,0]
<i>Через 24 часа</i>		
Шкала Глазго-Питсбург, балл	35 [35; 35]	35 [35; 35]
ЧСС, уд/мин	95,5 [88,5; 108,0]	86,5 [77,5; 100,0]
Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me [25%; 75%]); * – сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манн-Уитни; # – сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона.		

Скорость восстановления сознания у пациентов с тяжелым острым отравлением этанолом (алкогольной комой 2 ст.) с признаками гепатопатии в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» превышала данный показатель в группе «Плацебо» в 1,8 раза. При применении препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия у пациентов с печеночной дисфункцией выявлена достоверная коррекция тахикардии, причём отличие получено уже через 1 час от начала терапии. Данные по снижению ЧСС подтверждаются и ЭКГ исследованиями.

В этом проявилось кардиотерапевтическое действие препарата инозина глицилцистеинил-глутамат динатрия.

Влияние препарата на динамику биохимических показателей крови у пациентов в ОРИТ представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика биохимических показателей крови у пациентов в ОРИТ

Показатель, ед. изм.	При поступлении	Через 3 часа	Через 12 часов	Через 24 часа
<i>Группа «Плацебо» (n=20)</i>				
АСТ, Ед./л	83,3 [60,5; 156,0]	80,1 [62,7; 176,0]	81,4 [65,4; 168,0]	73,2 [61,2; 167,0]
АЛТ, Ед./л	77,9 [51,8; 120,0]	76,0 [47,9; 122,0]	78,4 [54,9; 119,0]	77,5 [47,8; 107,0]
ЩФ, Ед./л	132,0 [82,13; 153,0]	112 [76,5; 161,0]	115,0 [74,1; 150,0]	118,0 [70,0; 145,0]
ГГТП, Ед./л	74,4 [35,0; 136,0]	74,1 [39,5; 143,2]	69,6 [39,0; 154,0]	70,8 [37,3; 144,0]
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,22; 6,85]	5,3 [4,2; 6,6]	4,9 [4,4; 6,6]	5,8 [5,1; 7,3]
Об.билирубин, ммоль/л	8,4 [4,5; 14,7]	7,9 [4,4; 13,7]	10,0 [6,1; 15,1]	15,1 [9,71; 23,3]**
Общий белок, г/л	76,7 [69,1; 80,1]	70,5 [65,8; 74,1]	71,1 [58,9; 76,2]**	69,3 [64,9; 74,1]**
<i>Группа «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» (n=32)</i>				
АСТ, Ед./л	101,0 60,5; 124,0]	96,4 [50,5; 117,0]**	88,1 [47,3; 119,0]**	74,9 [42,6; 105,0]**
АЛТ, Ед./л	79,9 [52,2; 111,0]	69,1 [48,7; 96,1]**	69,3 [46,5; 97,2]**	64,4 [43,5; 89,1]**
ЩФ, Ед./л	119,0 [97,0; 170,0]	102,0 [81,2; 172,0]**	98,9 [71,2; 160,0]**	117,0 [80,5; 156,0]**
ГГТП, Ед./л	102,0 [60,3; 211,0]	90,3 [57,4; 184,0]**	89,1 [66,5; 182,0]**	90,4 [59,3; 182,0]**
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,0]	5,6 [4,8; 7,1]	4,8 [4,4; 5,4] *	5,7 [5,0; 6,9]
Об.билирубин, ммоль/л	5,5 [4,1; 12,4]	4,3 [3,3; 12,2]**	8,4 [4,5; 13,9]	12,2 [8,4; 14,5]**
Общий белок, г/л	78,7 [72,2; 82,3]	72,8 [65,2; 80,3]**	68,4 [60,3; 76,9]**	69,3 [64,1; 75,3]**
АЛТ, Ед./л	77,9 [51,8; 120,0]	76,0 [47,9; 122,0]	78,4 [54,9; 119,0]	77,5 [47,8; 107,0]
ЩФ, Ед./л	132 [82,13; 153,0]	112,0 [76,5; 161,0]	115,0 [74,1; 150,0]	118,0 [70,0; 145,0]
ГГТП, Ед./л	74,4 [35,0; 136,0]	74,1 [39,5; 143,2]	69,6 [39,0; 154,0]	70,8 [37,3; 144,0]
Глюкоза, ммоль/л	6,1 [5,2; 6,9]	5,3 [4,2; 6,6]	4,9 [4,4; 6,6]	5,8 [5,1; 7,3]
Об.билирубин, ммоль/л	8,4 [4,5; 14,7]	7,9 [4,4; 13,7]	9,9 [6,1; 15,1]	15,1 [9,7; 23,3]**
Общий белок, г/л	76,7 [69,1; 80,1]	70,5 [65,8; 74,1]	71,1 [58,9; 76,2]**	69,3 [64,9; 74,1]**
Примечание: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Ме [25%; 75%]). Внутригрупповые отличия с данными при поступлении: * – p < 0,05; ** – p < 0,001.				

Как видно из таблицы, уровень АЛТ в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» снизился на 20% – при поступлении АЛТ 80,0 [52,2; 111,6] Ед./л; через 24 часа АЛТ 64,0 [43,5; 89,1] Ед./л. В группе «Плацебо» снижения данного фермента не было – при поступлении АЛТ 77,9 [51,8; 119,8] Ед./л; через 24 часа 77,5 [47,8; 106,8] Ед./л

( $p=0,21$ ). Уровень АСТ в группе « $\text{Na}_2$  GSSG-инозин» снизился на 25% – при поступлении АСТ 101,1 [60,5; 124,4] Ед./л; через 24 часа АСТ 74,9 [42,6; 104,7] Ед./л. В группе «Плацебо» АСТ снизился лишь на 12% – при поступлении АСТ 83,0 [60,5; 156,5] Ед./л; через 24 часа АСТ 73,2 [61,2; 166,9] Ед./л ( $p=0,89$ ). Щелочная фосфатаза и ГГТП также достоверно снизились в группе « $\text{Na}_2$  GSSG-инозин», тогда как в группе «Плацебо» снижения этих ферментов не было ( $p=0,18$ ;  $p=0,77$ ). Таким образом, применение препарата инозина глицилцистеинил-глутамат динатрия в комплексной терапии острого отравления этанолом с нарушением сознания и признаками печеночной дисфункции привело к достоверному снижению уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ через 3 часа, 12 часов и 24 часа после введения препарата. Динамика лактата крови у пациентов ОРИТ представлена на рисунке 1.

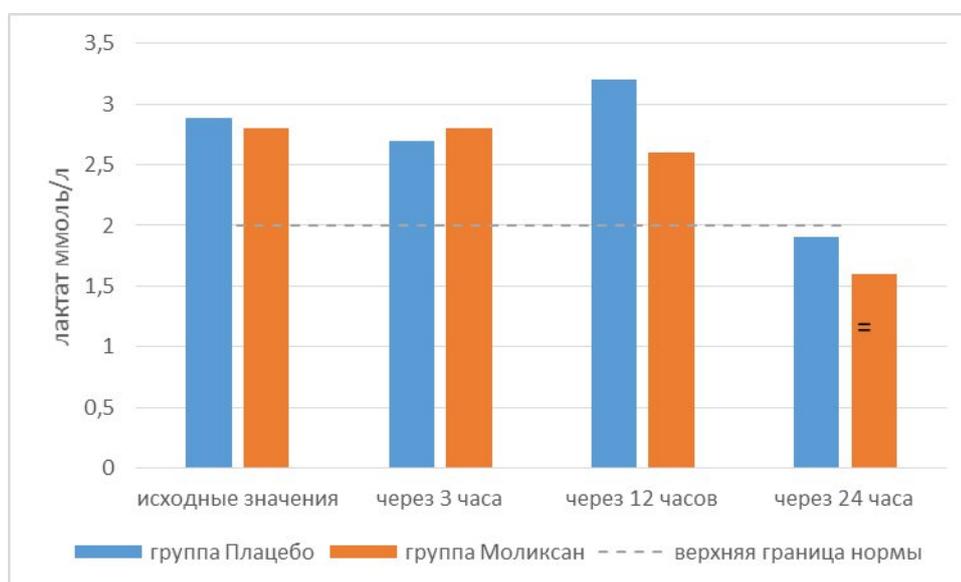


Рисунок 1 – Динамика лактата крови у пациентов ОРИТ

В обеих исследованных группах повышенный уровень лактата отмечался при контроле через 3 часа, а через 12 часов отмечалось некоторое снижение уровня лактата в группе « $\text{Na}_2$  GSSG-инозин» в то время, как в группе «Плацебо» – его уровень даже нарастал на фоне проводимой стандартной терапии. При контроле через 12 часов в обеих исследованных группах отмечалось снижение уровня лактата, при этом, в группе « $\text{Na}_2$  GSSG-инозин» отмечено достоверно более выраженное снижение уровня лактата по сравнению с группой «Плацебо».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной проблемой оказания экстренной токсикологической помощи остается минимизация клинических последствий острого отравления этанолом в результате применения новых препаратов пробуждающего действия. Несвоевременное проведение лечебных мероприятий при тяжелых отравлениях приводит к развитию ранних осложнений, отдаленных последствий

и неблагоприятных исходов отравлений. В проведенной работе особый акцент сделан на максимально раннее применение оригинального препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан) комплексной терапии таких пациентов, включая ранний госпитальный этап в многопрофильном стационаре скорой помощи. В ходе проведенного в два этапа исследования были выполнены поставленные задачи. На первом этапе (в условиях СтОСМП) исследовалось 76 пациентов (46 мужчин, 30 женщин) с острым отравлением этанолом с дефицитарным нарушением сознания алкогольного генеза (алкогольной комой 1 ст.: 28-30 баллов по ШКГП) и без признаков печеночной дисфункции. Группа «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» – 40 пациентов, группа «Плацебо» – 36 пациентов. Препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия применялся внутривенно в дозе 3 мг/кг сразу при поступлении. На первом этапе исследования установлено, что назначение препарата приводит к ускоренному восстановлению сознания пациентов (скорость полного восстановления сознания в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» почти в 2,7 раза превышала показатель в группе «Плацебо»). Отмечено, что назначение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия не оказывало существенного влияния на скорость снижения уровня этанола крови по сравнению с группой «Плацебо». Это может свидетельствовать в пользу того, что действие препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия, по-видимому, связано не только с элиминацией этанола из организма больных, но и с активизацией возбуждающих центральную нервную систему медиаторных систем. Не исключена возможность минимизации уровня промежуточных токсичных продуктов окисления этанола, так как известно действие препарата по индукции экспрессии ферментов первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков. Также на 1 этапе проводилось исследование показателей электрофизиологических характеристик сердца. Изменения предсердно-желудочковой проводимости оценивали на основе изучения динамики длительности интервала PQ в исследуемых группах. Изменения внутрижелудочковой проводимости оценивали на основе изучения динамики длительности комплекса QRS в исследуемых группах. Исследование продолжительности процессов деполяризации и реполяризации желудочков сердца оценивали на основе анализа динамики длительности интервала QT, скорректированного по частоте (QTc). Отмечено положительное влияние препарата в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин», выражающееся в уменьшении интервалов PQ и QTc, что особенно важно для оценки риска развития жизнеопасных аритмий у пациентов с острым отравлением этанолом. В ходе 1 этапа исследования оценивалась внутригоспитальная маршрутизация пациентов, поступающих в многопрофильный стационар скорой помощи с дефицитарным нарушением сознания алкогольного генеза (алкогольной комой 1 ст.), обследование и лечение которых начиналось на уровне СтОСМП. 73% пациентов группы «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» были успешно пролечены в условиях блока критических состояний СтОСМП и не требовали проведения дополнительной терапии в условиях ОПИТ

и общеклинических отделений. Они в удовлетворительном состоянии были выписаны на амбулаторное лечение. 27% пациентов группы «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» были госпитализированы в общеклинические отделения для дальнейшего наблюдения в связи с дополнительно выявленными осложнениями сопутствующих заболеваний. Таким образом, никто из группы «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» не нуждался в дальнейшем в госпитализации в ОРИТ. Напротив, 72% пациентов из группы «Плацебо» после обследования и проведенного лечения в условиях блока критических состояний СтОСМП нуждались в госпитализации в ОРИТ в связи с замедленным восстановлением сознания, 22% пациентов группы после лечения на уровне СтОСМП были госпитализированы в общеклинические отделения для продолжения наблюдения и лечения и только 6% пациентов после проведенного в СтОСМП лечения были выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. В ходе второго этапа исследования в условиях специализированного токсикологического ОРИТ исследовано 52 пациента (32 мужчины, 20 женщин) с острым отравлением этанолом с дефицитным нарушением сознания алкогольного генеза (алкогольной комой 2 ст.: 20-27 баллов по ШКГП) с признаками печеночной дисфункции (с повышенным уровнем АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТТП). Группа «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин» – 32 пациента, группа «Плацебо» – 20 пациентов. На этом этапе продемонстрировано, что включение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в той же дозе 3 мг/кг внутривенно в комплексную терапию приводит не только к ускорению восстановления сознания у пациентов (в 1,8 раза), но и к значимому улучшению печеночной функции уже к концу первых суток лечения, что проявилось в виде положительной динамики исходно повышенных уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТТП, нормализацией показателей кислотно-основного состояния крови, более выраженной в группе «Na<sub>2</sub>GSSG-инозин». При исследовании влияния препарата на показатели центральной гемодинамики выявлено его положительное влияние в виде нормализации частоты сердечных сокращений (отмечена достоверная коррекция тахикардии уже через 3 часа от начала терапии). Результаты исследования внедрены в программу учебного процесса по специальностям «Токсикология» и «Скорая медицинская помощь», а также в практику работы стационарных отделений скорой медицинской помощи многопрофильных стационаров и отделений реанимаций токсикологического профиля.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Результаты проведенной работы обосновывают целесообразность дальнейшего исследования препаратов пептидергического и аденозинергического действия в комплексной терапии острых отравлений этанолом на всех этапах стационарного лечения, а также в лечении дефицитных нарушений сознания, вызванных другими токсикантами. Приоритетными задачами являются разработка методов, направленных на ускоренное восстановление сознания и достижение максимально возможного восстановления функции центральной нервной системы.

## **ВЫВОДЫ**

1. Токсическое поражение центральной нервной системы с дефицитарным нарушением сознания является фактором, определяющим тяжесть состояния у пациентов с токсическим действием этанолом, оценку которого целесообразно проводить по шкале комы Глазго-Питсбург.

2. Использование препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в составе комплексной терапии острого тяжелого отравления этанолом с развитием дефицитарного нарушения сознания в раннем госпитальном периоде приводит к сокращению длительности угнетения сознания в 2,7 раза в группе пациентов с комой 1 степени без признаков печеночной дисфункции, и в 1,8 раза – в группе пациентов с комой 2 степени и признаками печеночной дисфункции.

3. Включение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в комплексную терапию острого тяжелого отравления этанолом способствует нормализации частоты сердечных сокращений – эффективной коррекции тахикардии, также благоприятно влияет на показатели электрофизиологических характеристик сердца (уменьшение интервалов PQ и QT при динамическом электрокардиографическом исследовании).

4. Применение препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия комплексной терапии острого тяжелого отравления этанолом у пациентов с развитием тяжелого дефицитарного нарушения сознания (алкогольной комы 2 ст.) и признаками печеночной дисфункции (повышенным уровнем АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) приводит к достоверному снижению уровня АЛТ (на 20%); АСТ (на 25%); ГГТП и ЩФ (на 10%) через 24 часа.

5. Включение в раннем госпитальном периоде препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в комплексную терапию у пациентов, поступающих в многопрофильный стационар с диагнозом токсическое действие этанола с дефицитарным нарушением сознания, в 100% случаев позволяет провести необходимое обследование и в 73% случаев – лечение на уровне стационарного отделения скорой медицинской помощи без последующей госпитализации на клинические отделения, что способствует оптимизации использования коечного фонда стационара.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В составе комплексной терапии пациентов с диагнозом токсическое действие этанола с дефицитарным нарушением сознания на догоспитальном и раннем госпитальном этапах препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в дозе 3,0 мг/кг в разведении 0,9% растворе натрия хлорида в соотношении по объему 1:1 внутривенно струйно целесообразно использовать с целью ускорения восстановления сознания, что позволяет проводить лечебно-диагностические мероприятия в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи.

2. В составе комплексной терапии острого тяжелого отравления этанолом в условиях ОРИТ токсикологического профиля препарат инозина глицил-

цистеинил-глутамат динатрия в дозе 3,0 мг/кг в разведении 0,9% растворе натрия хлорида в соотношении по объему 1:1 внутривенно струйно целесообразно использовать с целью ускорения восстановления сознания и коррекции печеночной дисфункции.

### СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

#### Статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Бузанов, Д.В. Применение препаратов пептидергического и аденозинергического действия при остром отравлении этанолом / Д.В. Бузанов, А.Н. Лодягин, И.А. Шикалова, Б.В. Батоциренов, В.В. Афанасьев // Токсикологический вестник (Toxicological Review). – 2024. – № 4. – С. 39-51. – <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-4-224-232>.
2. Бузанов, Д.В. Современные представления о принципах терапии острых отравлений этанолом, основанные на нейромедиаторных и метаболических сдвигах, вызываемых хронической интоксикацией / Д.В. Бузанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2025. – Т. 88, № 2. – С. 39-44. – <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-2-39-44>.

#### Статьи, опубликованные в других изданиях

1. Бузанов, Д.В. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы / Д.В. Бузанов, Н.В. Петрова, В.В. Афанасьев, А.Е. Антушевич, Е.Ю. Зеневич, Н.Г. Альхименков // Скорая медицинская помощь. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 70-75.
2. Бузанов, Д.В. Первый клинический опыт применения инозина глицилцистеинил-глутамат динатрия для лечения алкогольной комы в отделении скорой медицинской помощи многопрофильного стационара / Д.В. Бузанов // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – Приложение, № 2. – С. 12-13.
3. Антушевич, А.Е. Первый клинический опыт применения моликсана при острых тяжелых отравлениях корвалолом / А.Е. Антушевич, В.В. Афанасьев, Д.В. Бузанов, Т.В. Лянгинен, М.И. Шперлинг, А.Е. Чикин // Вестник экстренной медицины. Научно-практический журнал Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 44-47.
4. Музуров, К.В. Эффективность применения моликсана при острых тяжелых отравлениях корвалолом / К.В. Музуров, А.Е. Антушевич, В.Г. Антонов, В.В. Афанасьев, Д.В. Бузанов, Н.В. Петрова, Т.В. Лянгинен, А.Е. Чикин // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 73-77.
5. Бузанов, Д.В. Применение комбинации моликсана и цитофлавина для лечения алкогольной комы в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи / Д.В. Бузанов, В.В. Афанасьев, А.Г. Мирошниченко, В.А. Башарин, Н.В. Петрова, Н.Г. Альхименков, Д.А. Запорожец // Скорая медицинская помощь. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 28-33.

**Национальное руководство:** «Скорая медицинская помощь» / под ред. С.Ф. Багненко, С.С. Петрикова, И.П. Миннуллина, А.Г. Мирошниченко – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 1032 с. – УДК 616-08-03974(035.3). Глава «Острые отравления» (в соавторстве).

**Патент** № 2669024 Российская Федерация МПК G09B23/28. Способ моделирования экспериментального цирроза печени: № 2016145857: заявл. 22.11.2016: опубл. 05.10.2018 / Антушевич А.Е., Гребенюк А.Н., Голофеевский В.Ю., Евдокимов В.И., Халютин Д.Ф., Ярцева А.А., **Бузанов Д.В.**, Макеев Б.Л.

### Материалы научных конференций

1. **Бузанов, Д.В.** Клиническое исследование эффективности дисульфидов глутатиона в терапии алкогольной комы / Д.В. Бузанов, В.В. Афанасьев, В.Л. Рейнюк, Н.Г. Альхименков, А.Е. Антушевич // Проблемы и перспективы развития анестезиологии и реаниматологии и клинической токсикологии : материалы Международной конференции. Сборник тезисов докладов (Узбекистан, Бухара, 2016). – Ташкент, 2016. – С. 266-267.
2. **Бузанов, Д.В.** Первый опыт применения инозина глицил-цистеинил-глутамата династрия для лечения алкогольной комы в отделении скорой медицинской помощи многопрофильного стационара / Д.В. Бузанов // Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии : материалы 14-ой Всероссийской научной-методической конференции с международным участием. Сборник тезисов докладов. – Москва, 2017. – С. 12-13.
3. **Бузанов, Д.В.** Раннее применение моликсана при остром тяжелом отравлении этанолом в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи / Д.В. Бузанов // Материалы 23-ей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Сборник тезисов докладов. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 138-139.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ГТТП	– гамма-глутамил-транспептидаза
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
СтОСМП	– стационарное отделение скорой медицинской помощи
БКС	– блок критических состояний
ШКГП	– шкала ком Глазго-Питсбург
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ВЕ	– дефицит оснований
pCO <sub>2</sub>	– напряжение углекислого газа
pO <sub>2</sub>	– напряжение кислорода