

Место глюкозированного энтерального раствора в коррекции нарушений гемореологического профиля при острых отравлениях психофармакологическими препаратами

М.М. Поцхверия^{1,2,3}, К.К. Ильяшенко^{✉1,3}, М.В. Белова^{1,2}, А.Ю. Симонова^{1,3}, Е.Е. Биткова¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;

³ ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 7

✉ Автор, ответственный за переписку: Капиталина Константиновна Ильяшенко, проф., д-р мед. наук, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; ведущий научный сотрудник Научно-практического токсикологического центра ФМБА России, IlyashenkoKK@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. При острых экзогенных отравлениях наблюдаются нарушения гемореологического профиля. Для их коррекции используют различные экстракорпоральные и физико-химические методы. Существует мнение, что более физиологичным способом восстановления нарушений гомеостаза может оказаться энтеральный путь введения корригирующих агентов.

Цель. Провести сравнительную оценку влияния глюкозированного энтерального раствора и стандартной инфузионной терапии на нарушения гемореологического профиля при острых отравлениях психофармакологическими препаратами.

Материал и методы. Обследованы пациенты с острым отравлением психофармакологическими препаратами, находившиеся на лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 2017–2021 гг. Из них 23 человека, в лечении которых использовали программу энтеральной коррекции, составили исследуемую группу, а 22 больным (группа сравнения) проводили стандартный комплекс лечебных мероприятий.

Показатели гемореологического статуса исследовали на 1-е, 3-и и 5-е сутки на фоне проводимой терапии. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США).

Результаты. Использование глюкозированного энтерального раствора приводило к снижению вязкости плазмы в условиях нормального гематокрита во все сроки наблюдения. У пациентов обеих групп отмечалось снижение вязкоэластичности крови в условиях высокого сдвигового потенциала на всех этапах исследования, что указывает на нарушения деформируемости эритроцитов. Этот процесс в большей степени выражен у лиц группы сравнения. Проведенные исследования показали, что применение в ранние сроки отравления психофармакологическими препаратами инфузионной терапии и глюкозированного энтерального раствора в целом оказывает однонаправленное положительное влияние на показатели гемореологии, способствующее стабилизации кровообращения. При этом эффект при использовании глюкозированного энтерального раствора носит опережающий и более выраженный характер.

Выводы. Применение глюкозированного энтерального раствора и инфузионной терапии в качестве поддерживающего лечения в раннем периоде острых отравлений психофармакологическими препаратами в большинстве случаев оказывают однонаправленное действие на параметры гемореологического профиля. В случаях применения глюкозированного энтерального раствора проявлялась опережающая положительная динамика со стороны большинства исследованных гемореологических показателей. Глюкозированный энтеральный раствор может быть методом выбора в качестве поддерживающей терапии после окончания детоксикационных мероприятий при острых отравлениях психофармакологическими препаратами.

Ключевые слова: острые отравления, психофармакологические препараты, программа энтеральной коррекции, глюкозированный энтеральный раствор, гемореология

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Поцхверия М.М., Ильяшенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю., Биткова Е.Е. Место глюкозированного энтерального раствора в коррекции нарушений гемореологического профиля при острых отравлениях психофармакологическими препаратами. *Трансплантология*. 2022;14(3):301–311. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-301-311>

© Поцхверия М.М., Ильяшенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю., Биткова Е.Е., 2022

The place of glucosylated enteral solution in the correction of hemorheological abnormalities in acute poisoning by psychopharmacological drugs

M.M. Potskhveriya^{1,2,3}, K.K. Ilyashenko^{✉1,3}, M.V. Belova^{1,2}, A.Yu. Simonova^{1,3}, E.E. Bitkova¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Bldg.1 Barrikadnaya St., Moscow 125993 Russia;

³ Scientific and Practical Toxicology Center of Federal Medical Biological Agency,
3 Bldg. 7 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

✉Corresponding author: Kapitalina K. Ilyashenko, Prof., Dr. Sci. (Med.), Scientific Consultant, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Leading Researcher, Scientific and Practical Toxicology Center of Federal Medical Biological Agency,
IlyashenkoKK@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. In acute exogenous poisoning, hemorheological abnormalities are observed. Various extracorporeal, physico-chemical methods are used to correct them. There is an opinion that the enteral route of administration of corrective agents may be a more physiological way to restore homeostatic imbalances.

Aim. To conduct a comparative assessment of the effect of glucosylated enteral solution and standard infusion therapy on hemorheological abnormalities in acute poisoning by psychopharmacological drugs.

Material and methods. Patients with acute poisoning by psychopharmacological drugs who were treated at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in 2017–2021 were examined. Of these, 23 people, in whose treatment the enteral correction program was used, made up the study group, and 22 patients (the comparison group) underwent a standard set of therapeutic measures.

Indicators of hemorheological status were examined on the 1st, 3rd and 5th days against the background of ongoing therapy. Statistical data analysis was carried out using the Statistica 10 software package (StatSoft, Inc., USA).

Results. The use of a glucosylated enteral solution led to a reduction in plasma viscosity under normal hematocrit conditions at all follow-up periods. In patients of both groups, there was a decrease in blood viscoelasticity under conditions of high shear potential at all stages of the study, which indicates impaired red blood cell deformability. This process was more pronounced in individuals of the comparison group. The conducted studies have shown that the use of infusion therapy and glucosylated enteral solution in the early stages of acute poisoning by psychopharmacological drugs generally has a unidirectional positive effect on hemorheological indicators, contributing to the stabilization of blood circulation. At the same time, the effect of glucosylated enteral solution therapy is faster and more pronounced.

Conclusions. The use of glucosylated enteral solution and infusion therapy as a supportive treatment in the early period of acute poisoning by psychopharmacological drugs in most cases has a unidirectional effect on hemorheological parameters. In cases of glucosylated enteral solution therapy, there was an outrunning positive dynamics on the part of the majority of the studied hemorheological parameters. Glucosylated enteral solution can be the method of choice as a maintenance therapy after the end of detoxification process for acute poisoning by psychopharmacological drugs.

Keywords: acute poisoning, psychopharmacological drugs, enteral correction program, glucosylated enteral solution, hemorheology

CONFLICT OF INTERESTS FINANCING

Authors declare no conflict of interest
The study was performed without external funding

For citation: Potskhveriya MM, Ilyashenko KK, Belova MV, Simonova AY, Bitkova EE. The place of glucosylated enteral solution in the correction of hemorheological abnormalities in acute poisoning by psychopharmacological drugs. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(3):301–311. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-301-311>

ГЭР – глюкозированный энтеральный раствор
 КЛ – кишечный лаваж
 ИАМ – индекс агрегации эритроцитов в покое

ИАМ₁ – индекс агрегации эритроцитов в движении со скоростью сдвига 3 с⁻¹
 ОПФП – отравление психофармакологическими препаратами
 ПЭК – программа энтеральной коррекции
 СЭР – солевой энтеральный раствор

Введение

В настоящее время доказано, что различные нозологические виды острых экзогенных отравлений сопровождаются однотипными нарушениями гомеостаза. Их выраженность находится в прямой зависимости от степени тяжести и стадии отравления, а также определяет прогноз заболевания, объем и интенсивность лечебных мероприятий [1–3].

Среди этих нарушений важную роль играют расстройства гемореологического профиля. Доказано, что большинство экзотоксикозов, в том числе отравления психофармакологическими препаратами (ОПФП), сопровождаются развитием гипервискозного синдрома со значительным повышением гематокрита, агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, вязкости плазмы и крови [4, 5].

Предшествующий клинический опыт показал, что применяемые в комплексе лечебных мероприятий высокоэффективные методы искусственной детоксикации крови, воздействие на кровь физическими (лазерное и ультрафиолетовое облучение) и химическими (гипохлорит натрия, озон) факторами нередко оказывают корригирующее воздействие на нарушенные показатели гомеостаза и существенно влияют на течение и исход патологического процесса [1, 6, 7].

Так, в результате гемосорбции преимущественные изменения, характеризующиеся снижением или нормализацией исходно повышенной агрегации клеток крови, обнаружены со стороны гемореологических показателей. Дополнительной коррекции гемореологического статуса в значительной мере способствует магнитная гемотерапия, которую используют до начала гемосорбции [6]. В реабилитационном периоде острых отравлений нарушения гемореологии устраняются путем внутривенной лазерной гемотерапии, а также под влиянием КВЧ-терапии, которая обладает модулирующим эффектом, проявляющимся сдвигом гемореологических показателей в сторону нормы, при их исходном разнонаправленном отклонении от нее [4, 8].

Имеются сведения о положительном влиянии на гемореологический профиль метода гиперба-

рической оксигенации [9]. И.А. Бурыкина и соавт. [10] выявили положительное влияние кишечного лаважа (КЛ), характеризующееся снижением кажущейся вязкости крови при высокой и низкой скоростях сдвига, вязкости плазмы и агрегации эритроцитов, на исходно повышенные показатели гемореологии.

Следует отметить, что в настоящее время для коррекции нарушений гомеостаза, несмотря на имеющиеся недостатки, широко используемым методом остается инфузионно-трансфузионная терапия [1, 11]. В то же время существует мнение, что более физиологичным способом восстановления нарушений гомеостаза может оказаться энтеральный путь введения корригирующих агентов [12–14].

Цель исследования – провести сравнительную оценку влияния глюкозированного энтерального раствора и стандартной инфузионной терапии на нарушения гемореологического профиля при острых ОПФП.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование на базе отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период 2019–2021 гг. Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике (выписка из протокола № 5–16 от 21.11.2016 г). Отбор пациентов осуществляли в соответствии с критериями включения – ОПФП, возраст пациентов до 65 лет, тяжелая степень отравления (кома). Тяжесть интоксикации оценивали, учитывая исходный уровень расстройства сознания согласно классификации Е.А. Лужникова [1]. Критериями исключения являлись: возраст до 18 лет, ОПФП легкой или средней степени тяжести.

Под наблюдением находились 45 пациентов (27 женщин и 18 мужчин), из них 23 человека, в лечении которых использовали программу энтеральной коррекции (ПЭК), составили исследуемую группу, а 22 больным (группа сравнения) проводили стандартный комплекс лечебных мероприятий. Разделение на группы проводили рандомизированно, пациенты обеих групп были

сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести ОПФП.

ПЭК включала два этапа. На первом этапе пациентам исследуемой группы при поступлении в стационар с целью детоксикации проводили КЛ с использованием солевого энтерального раствора (СЭР) [1].

После окончания КЛ начинался второй этап ПЭК: в последующие 4 суток осуществляли дробное пероральное введение глюкозированного энтерального раствора (ГЭР), представляющего собой СЭР, дополненный 2 г глюкозы на каждый литр. Его вводили по 200 мл через равные промежутки времени в общем объеме 3–4 л в сутки. В ГЭР добавляли хилак форте по 60 капель 3 раза в сутки, а также назначали пектовит по 5,5 г 3 раза в сутки. При этом была исключена инфузионная терапия.

В группе сравнения лечение также осуществлялось в два этапа. На первом этапе в качестве детоксикационной терапии использовали экстракорпоральные методы, форсированный диурез и внутривенные инфузии. По окончании детоксикации на втором этапе в течение последующих 4 суток проводили поддерживающую инфузионную терапию в объеме 2–3 л в сутки.

В этой статье мы не рассматриваем влияние использованных методов детоксикации (1-й этап лечения) на показатели гемореологии, так как результаты данных исследований были опубликованы ранее [14].

Сравнение проводили между группами на втором этапе лечения, когда на 1-е, 3-и и 5-е сутки на фоне проводимой терапии (ГЭР в исследуемой группе и инфузионной терапии – в группе сравнения) исследовали показатели гемореологического статуса. Исследование вязкости и вязкоэластичности крови выполняли на капиллярном вискозиметре BioProfiler (США). Анализ результатов включал оценку параметров, соответствующих реологической модели: при высокой скорости сдвига $62,8 \text{ c}^{-1}$ ведущий фактор, определяющий вязкость крови – деформируемость эритроцитов, при низкой ($2,5 \text{ c}^{-1}$) – агрегация эритроцитов, средняя $12,6 \text{ c}^{-1}$ соответствует старту формирования «монетных столбиков» эритроцитов [15]. Индексы агрегации эритроцитов в покое (ИАм) и движении со скоростью сдвига 3 c^{-1} (ИАм₁) определяли на агрегометре МА-1 (Myrenne GmbH, Германия) [16]. Агрегацию тромбоцитов в цельной крови определяли на импедансном агрегометре CHRONO-LOG (США). Индуктором агрегации служил коллаген в концентрации 2 мг/мл, созда-

ваемой в исследуемой крови. Агрегационную активность тромбоцитов оценивали по величине максимальной амплитуды кривой агрегации и выражали в Ом [17]. Гематокрит измеряли на гематологическом анализаторе Act diff 2 Beckman Coulter (США). В качестве нормальных значений использованы параметры, полученные при обследовании 45 доноров крови (30 мужчин и 15 женщин) в возрасте 20–40 лет.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). В связи с тем, что распределение отличалось от нормального, применяли непараметрические методы статистики. Результаты представляли в виде медианы (Ме), 25-го и 75-го процентилей Ме (Q25–Q75). Сравнение количественных данных между группами проводили с использованием критериев Манна–Уитни (независимые группы) и Уилкоксона (связанные группы). За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты исследования

Полученные результаты приведены в таблице. Исследования, проведенные через сутки от начала лечения, показали нормальные исходные значения гематокрита у пациентов обеих групп. Обнаружено снижение вязкости плазмы в исследуемой группе в 1,3 раза по сравнению с нормой. ИАм у пациентов обеих групп имел близкие значения и был ниже нормы в среднем в 1,25 раза. В то же время ИАм₁ обнаруживал тенденцию к увеличению. Агрегация тромбоцитов имела разную направленность: у пациентов исследуемой группы она была повышена в 1,3 раза, а в группе сравнения приближалась к референтным значениям. Количество тромбоцитов у лиц исследуемой группы превышало норму в 1,4 раза, а в группе сравнения находилось в пределах референтных значений.

Вязкость крови при всех скоростях сдвига в исследуемой группе обнаруживала тенденцию к снижению, а у пациентов группы сравнения была статистически значимо снижена от 1,7 до 1,3 раза. Аналогичная ситуация в целом была отмечена и со стороны показателей вязкоэластичности крови.

На 3-и и 5-е сутки на фоне проводимого лечения сохранялись нормальные значения гематокрита у лиц обеих групп. Вязкость плазмы ста-

Таблица. Сравнительная оценка влияния глюкозированного энтерального раствора и стандартной инфузионной терапии на нарушения гемореологического профиля при острых отравлениях психофармакологическими препаратами

Table. Comparative assessment of the effect of glucosylated enteral solution and standard infusion therapy on hemorheological abnormalities in acute poisoning by psychopharmacological drugs

Показатели		Норма	Этапы исследования					
			1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки	
			Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения
Гематокрит, %		40,4 (40,05;40,76)	39,0 (37,7;42,7)	38,8 (32,5;41,2)	40,70 (37,30;42,70)	41,0 (35,0;43,0)	40,00 (35,90;43,80)	42,2 (29,2;44,5)
Вязкость плазмы, мПа×с		1,80 (1,78;1,82)	1,32* (1,26;1,37)	1,95 (1,8;2,1)	1,37* (1,29;1,57)	2,35* ¹ (1,8;2,5)	1,36* (1,27;1,49)	2,3* (1,67;2,62)
Индекс агрегации эритроцитов в покое		15,6 (15,02; 16,18)	12,60 (10,3;14,6)	12,09 (11,8;18,54)	15,40 (14,30;16,40)	14,73 (13,1;20,45)	15,70 (14,70;19,50)	17,5 (12,9;19,3)
Индекс агрегации эритроцитов в движении		18,19 (18,17; 19,63)	21,80 (21,1;30,3)	20,4 (19,7;28,6)	26,60 (23,80;29,80)	28,02* ¹ (26,0;33,3)	28,00 (26,10;34,00)	30,5* ¹ (27,3;33,5)
Агрегация тромбоцитов, % опт. пл.		13,0 (12,6;13,6)	17,0* (14,0;19,0)	14,0* (5,3;17,3)	20,0* (15,0;22,0)	19,0* ¹ (16,5;18,9)	17,0* (16,0;20,0)	17,2* (14,2;18,3)
Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л		196 (187,6;204,4)	274,0 (213;322)	194,0 (126;242)	217,0 (166,0;235,0)	186 (129;199)	222,0 (186,0;275,0)	221 (134,5;275,5)
Вязкость крови, мПа×с при скорости сдвига	2,5 с ⁻¹	5,9 (5,75;6,05)	5,10 (4,66;5,71)	3,39* (2,67;5,76)	5,49 (4,90;6,28)	4,03 (3,55;5,55)	5,21 (4,58;5,83)	4,0 (3,56;6,5)
	12,6 с ⁻¹	4,8 (4,68;4,92)	4,04 (3,86;5,32)	3,01* (2,54;5,2)	4,60 (3,83;4,96)	3,14* (2,67;4,46)	4,53 (3,92;5,96)	3,83 (3,44;5,4)
	62,8 с ⁻¹	4,1 (4,02;4,15)	3,72 (3,33;5,25)	3,1* (2,28;4,68)	4,19 (3,64;5,13)	3,69 (3,2;4,01)	4,28 (4,21;5,16)	3,63 (3,06;4,53)
Вязкоэластичность крови, мПа×с, при скорости сдвига	2,5 с ⁻¹	3,13 (3,02;3,24)	2,80 (2,50;3,97)	1,67* (1,22;2,92)	2,73 (2,63;3,16)	2,01* (1,74;3,07)	2,96 (2,51;4,51)	1,99* (1,73;4,24)
	12,6 с ⁻¹	1,55 (1,48;1,62)	1,49 (1,30;2,61)	0,74* (0,05;1,95)	1,35 (1,33;1,83)	1,01* (0,64;1,29)	1,89 (1,52;2,85)	0,86* (0,69;2,04)
	62,8 с ⁻¹	0,61 (0,57;0,65)	0,31* (0,26;0,55)	0,60 (0,28;0,63)	0,29* (0,24;0,33)	0,58 (0,19;0,70)	0,30* (0,19;0,54)	0,48 (0,21;0,87)
MCV		80–100	91,0 (84,9;93,5)	91,8 (88,1;96,1)	90,8 (87,1;94,0)	94,3 (90,1;96,1)	89,5 (84,9;92,9)	91,15 (83,8;93,4)

Примечания: * – статистически значимое отличие от нормы ($p < 0,05$, по критерию Манна–Уитни), 1 – статистически значимое отличие от исходного значения ($p < 0,05$ по критерию Уилкоксона), 2 – статистически значимое отличие от показателя группы сравнения ($p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни)

статистически значимо не отличалась от предыдущего значения у пациентов исследуемой группы, а в группе сравнения на 3-и сутки отмечен ее рост, превышающий норму в 1,3 раза ($p \leq 0,05$). Достигнутые значения сохранялись и на следующем этапе исследования.

ИАм в исследуемой группе в последующие 2 суток достигал нормальных значений, при этом в группе сравнения на 5-е сутки был выше нормы на 10% ($p > 0,05$). ИАм₁ в обеих группах больных продолжал повышаться в последующие сроки лечения, в большей степени у пациентов группы сравнения. Агрегация тромбоцитов на после-

дующих этапах исследования была повышена примерно в одинаковых пределах у больных сравниваемых групп. Количество тромбоцитов колебалось в пределах референтных значений.

Исходно несколько сниженная вязкость крови при всех скоростях сдвигового потенциала у больных исследуемой группы в последующие дни достигала нормальных значений. В группе сравнения она обнаруживала тенденцию к нормализации, но была ниже, чем у лиц исследуемой группы. В исследуемой группе вязкоэластичность крови на 3-и и 5-е сутки на фоне вводимого ГЭР при низкой скорости сдвигового потенциала

находилась в нормальных пределах, а в условиях средней скорости сдвига происходило ее снижение на 13% от нормы на 3-и сутки, а на 5-е сутки она превышала нормальное значение на 18%. При высокой скорости сдвига на всех этапах исследования она составляла не более 50% от нормы.

В группе сравнения при высокой и средней скоростях сдвига вязкоэластичность крови была статистически значимо снижена на всех этапах исследования, хотя обнаруживала тенденцию к повышению, в то время как при высокой скорости сдвига она находилась в нормальных пределах.

Изложенное выше показывает, что применение в ранние сроки ОПФП инфузионной терапии и ГЭР в целом оказывает однонаправленное положительное влияние на показатели гемореологии. При этом эффект при использовании ГЭР носит опережающий и более выраженный характер.

Обсуждение

Системе микроциркуляции принадлежит существенная роль в обеспечении адекватного кровоснабжения органов и тканей организма. На этом уровне весьма важны не только функциональное состояние системы внутрисосудистого гомеостаза, эндотелия микрососудов, форменных элементов крови, но и реологические свойства крови. Деформационные свойства эритроцитов способствуют их оптимальному распределению по сети микрососудов, а способность эритроцитов к обратимой агрегации определяет реологические свойства крови и особенности кровотока при низких скоростях течения в капиллярах. В естественных условиях и, особенно при патологии, деформационные свойства эритроцитов, как и их способность к агрегации, могут сильно изменяться. Вязкость крови в норме и большинстве патологических случаев преимущественно определяется объемной концентрацией эритроцитов и их способностью к агрегации и деформации, значение которых особенно существенно на уровне микрососудов [18–20].

Для обеспечения эффективной тканевой перфузии и адекватной оксигенации должна быть скоординирована деятельность механизмов, обеспечивающих определенные параметры микроциркуляции, реологического профиля крови и ее кислородной емкости [20, 21]. Ранее показано, что факторами, регулирующими функциональную плотность капилляров и тонус артериол, выступают вязкость плазмы, гематокрит и деформируемость эритроцитов [22].

Нами установлено, что у пациентов обеих групп значения гематокрита на всех этапах исследования в целом находились в нормальных пределах. У лиц исследуемой группы отмечено снижение вязкости плазмы крови на фоне введения ГЭР, тогда как в группе сравнения она оставалась повышенной. Вероятно, это обусловлено различными концентрациями плазменных белков, особенно фибриногена и иммуноглобулинов у пациентов исследуемой группы. В ряде работ показано, что снижение вязкости плазмы приводит к уменьшению напряжения сдвига на стенке капилляра, снижению продукции оксида азота клетками эндотелия сосудов, что негативно влияет на микроциркуляцию. С другой стороны, умеренное повышение гематокрита может способствовать увеличению плотности функционирующих капилляров [21, 23, 24].

В исследуемой группе больных, несмотря на пониженную вязкость плазмы, вязкость крови во все сроки исследования статистически значимо не отличалась от нормы, а в группе сравнения, наоборот, пониженная вязкость крови сочеталась с увеличенной вязкостью плазмы.

Среди факторов, влияющих на вязкость крови, отмечают деформируемость эритроцитов, которая тесно связана с вязкоэластичностью крови. В исследуемой группе больных вязкоэластичность обнаруживала тенденцию к снижению при низкой и средней скорости сдвига на всех этапах исследования, а в группе сравнения выявлено ее статистически значимое снижение. В то же время при высокой скорости сдвига имела место обратная ситуация.

Наиболее значимой причиной изменения деформируемости эритроцитов является индуцированные окислительным стрессом изменения в белковых и липидных структурах клеточных мембран [3, 21].

Известно, что окислительный стресс развивается при поступлении в организм различных токсикантов, в том числе препаратов психотропного действия, и приводит к повреждению липидного слоя мембраны эритроцитов [25]. Эти нарушения ведут к снижению деформируемости эритроцитов и расстройствам кровотока на уровне микроциркуляции, что в наших исследованиях подтверждается значительным снижением вязкоэластичности при высокой скорости сдвигового потенциала.

Нарушения деформируемости эритроцитов в свою очередь сопровождаются расстройствами их агрегации. На это указывают выявленные нами

повышенные значения индекса агрегации эритроцитов в движении.

Известно, что агрегация эритроцитов существенно влияет на вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига [26, 27]. Следовательно, при замедлении кровотока можно предполагать прирост их агрегации и повышение ее вклада в вязкостное сопротивление кровотоку [20]. В то же время агрегация может оказывать положительное влияние на кровоток, например, участвуя в формировании сигма-эффекта и снижении гематокрита в микрососудах [28, 29].

Выявленные нами изменения в гемореологическом профиле на раннем этапе острых ОПФП, происходящие в процессе применения в комплексе лечения ГЭР и стандартной инфузионной терапии, отражают характер функциональных систем, формирующихся на этапах лечения с целью создания приспособительного эффекта для поддержания микроциркуляции на уровне, соответствующем запросу данной патологической ситуации [30].

При этом ГЭР оказывает более выраженный положительный эффект при расстройствах гемореологии у данного контингента больных.

1. Применение глюкозированного энтерального раствора и инфузионной терапии в качестве поддерживающего лечения в раннем периоде острых отравлений психофармакологическими препаратами в большинстве случаев оказывает однонаправленное действие на параметры гемореологического профиля.

2. В случаях применения глюкозированного энтерального раствора определяется опережающая положительная динамика со стороны большинства исследованных гемореологических показателей.

3. Использование глюкозированного энтерального раствора может быть методом выбора в качестве поддерживающей терапии после окончания детоксикационных мероприятий при острых отравлениях психофармакологическими препаратами.

Список литературы

1. Лужников Е.А. (ред.) *Медицинская токсикология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
2. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. *Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях*. Москва: БИНОМ; 2008.
3. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Бурыкина И.А., Биткова Е.Е., Лужников Е.А., Хватов В.Б. Влияние окислительного стресса на показатели гемореологии у больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами. *Общая реаниматология*. 2010;6(4):22–25. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-4-22>
4. Бадалян А.В., Биткова Е.Е., Гольдфарб Ю.С., Хватов В.Б., Ельков А.Н., Левина О.А. Нарушения реологических показателей крови и их коррекция при острых отравлениях химической этиологии на этапе реабилитации. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016;65(1):81–90.
5. Шипилов И.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Лапшин В.П., Ермохина Т.В., Бурыкина И.А. и др. Влияние различных способов применения доменно-структурированной магнитотерапии на показатели гемореологии у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Актуальные вопросы восстановительной медицины (медицинской реабилитации)*. 2006;(1–2):16–18.
6. Лужников Е.А. Гольдфарб Ю.С. *Физиогемотерапия острых отравлений*. Москва: Медпрактика-М; 2002.
7. Алехина С.П., Шербатюк Т.Г. *Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты*. Нижний Новгород: Литера; 2003.
8. Бадалян А.В., Чукина Е.А., Гольдфарб Ю.С., Щеткин В.А., Боровкова Н.В., Биткова Е.Е. и др. Использование КВЧ-терапии в комплексном лечении тяжелых отравлений прижигающими жидкостями в реабилитационном периоде. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*. 2016;15(4):194–202. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-4-194-202>

9. Ермолов А.С., Епифанова Н.М., Ромасенко М.В., Кукушина А.А., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Гипербарическая оксигенация как метод интенсивной терапии при острых экзогенных отравлениях. *Анестезиология и реаниматология*. 1998;(6):16–19.
10. Бурыкина И.А., Маткевич В.А., Бурдыга Ф.А., Биткова Е.Е. Влияние кишечного лаважа на гемореологический статус больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами. В кн.: *Методы детоксикации при острых отравлениях: мат. город. науч.-практ. конф.* Москва: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского; 2010. (Труды института, Т. 214). с. 16–18.
11. Костомарова Л.Г. Нарушения гемодинамики и их коррекция при острых заболеваниях химической этиологии. В кн.: Лужников Е.А. (ред.) *Неотложная клиническая токсикология*. Москва: Медпрактика-М; 2007. с. 95–104.
12. Брюсов П.Г., Брутко Г.В. Энтеральная коррекция гемодинамики при массовой кровопотере. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1998;(1):39–43.
13. Ершова И.Б. Мочалова А.А., Черноусова С.Н., Хатнюк В.А., Коломина Т.Б. Актуальность пероральной регидратации как естественного метода восполнения водно-солевого баланса организма. *Здоровье ребенка*. 2012;8(43):105–107.
14. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. *Токсикологический вестник*. 2018;150(3):18–26. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-3-18-26>
15. Nawrocka-Bogusz H, Marcinkowska-Gapińska A. The effect of pulsed IR-light on the rheological parameters of blood in vitro. *Biorheology*. 2014;51(1):71–79. PMID:24898338 <https://doi.org/10.3233/BIR-140662>
16. Tsikouras P, Niesigk B, von Tempelhoff GF, Rath W, Schelkunov O, Daragó P, et al. Blood rheology during normal pregnancy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;69(1–2):101–114. PMID:29758932 <https://doi.org/10.3233/CH-189104>
17. Столяр М.А., Ольховский И.А. К вопросу определения границ нормальной реакции тромбоцитов в тесте импедансной агрегометрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;(6):359–363. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-6-359-363>
18. Baskurt OK, Meiselman HJ. Erythrocyte aggrtgation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;53(–2):23–37. PMID: 22975932 <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1573>
19. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9(4):4–26. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-4-4-26>
20. Муравьев А.В., Чепоров С.В. *Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови)*. Ярославль: ЯГПУ; 2009.
21. Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ, (eds.). *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. Amsterdam: IOS Press; 2007.
22. Adderley SP, Sprague RS, Stephenson AH, Hanson MS. Regulation of cAMP by phosphodiesterases in erythrocytes. *Pharmacol Rep*. 2010;62(3):475–482. PMID: 20631411 [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(10\)70303-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70303-0)
23. Salazar Vázquez BY, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1–4):29–36. PMID: 22214675 <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1454>
24. Tsai AG, Intaglietta M. High viscosity plasma expanders: Volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger. *Biorheology*. 2001;38(2–3):229–237. PMID: 11381177
25. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Окислительный стресс в неотложной токсикологии. *Общая реаниматология*. 2009;5(6):40–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-40>
26. Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(1):H222–236. PMID: 11123237 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.1.H222>
27. Namgung B, Ng YC, Nam J, Leo HL, Kim S. Alteration of blood flow in a venular network by infusion of dextran 500: evaluation with a laser speckle contrast imaging system. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140038. PMID: 26466371 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140038>
28. Barshtein G, Ben-Ami R, Yedgar S. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(4):743–752. PMID: 17605652 <https://doi.org/10.1586/14779072.5.4.743>
29. Goldsmith HL, Bell DN, Spain S, McIntosh FA. Effect of red blood cell sand their aggregates on platelets and white cells in flowing blood. *Biorheology*. 1999;36(5–6):461–468. PMID: 10818647
30. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. *Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами*. 2-е изд. Москва: Ваш полиграфический партнер; 2022.

References

1. Luzhnikov EA. (ed.) *Meditinskaya toksikologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2012. (In Russ.).
2. Luzhnikov EA, Goldfarb YuS, Marupov AM. *Endotoksikoz pri ostrykh ekzogennykh otravleniyakh*. Moscow: BINOM Publ.; 2008. (In Russ.).
3. Belova MV, Ilyashenko KK, Burykina IA, Bitkova YeYe, Luzhnikov YeA, Khvatov VB. Impact of oxidative stress on hemorheological parameters in patients with acute poisonings by psychopharmacological agents. *General Reanimatology*. 2010;6(4):22–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-4-22>
4. Badalyan AV, Bitkova EE, Goldfarb YuS, Khvatov VB, Elkov AN, Levina OA. Disturbances of rheological blood parameters and their correction in acute chemical poisonings at rehabilitation stage. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2016;65(1):81–90. (In Russ.).
5. Shipilov IV, Ilyashenko KK, Luzhnikov EA, Lapshin VP, Ermokhina TV, Burykina IA, et al. Vliyanie razlichnykh sposobov primeneniya domenno-strukturirovannoy magnitoterapii na pokazateli gemoreologii u bol'nykh s ostrymi otravleniyami psikhotropnyimi preparatami. *Aktual'nye voprosy vosstanovitel'noy meditsiny (meditsinskoy reabilitatsii)*. 2006;(1–2):16–18. (In Russ.).
6. Luzhnikov EA Goldfarb YuS. *Fiziogemoterapiya ostrykh otravleniy*. Moscow: Medpraktika-M Publ.; 2002. (In Russ.).
7. Alekhina SP, Shcherbatyuk TG. *Ozonoterapiya: klinicheskie i eksperimental'nye aspekty*. Nizhniy Novgorod: Litera Publ.; 2003. (In Russ.).
8. Badalyan AV, Chukina EA, Goldfarb YuS, Shchetkin VA, Borovkova NV, Bitkova EE, et al. The application of EHF therapy for the combined treatment of severe poisoning with the scolding liquids. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2016;15(4):194–202. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-4-194-202>
9. Ermolov AS, Epifanova NM, Romashenko MV, Kukshina AA, Golikov PP, Davydov BV, et al. Giperbaricheskaya oksigenatsiya kak metod intensivnoy terapii pri ostrykh ekzogennykh otravleniyakh. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1998;(6):16–19. (In Russ.).
10. Burykina IA, Matkevich VA, Burdyga FA, Bitkova EE. Vliyanie kishechnogo lavazha na gemoreologicheskiy status bol'nykh s ostrymi otravleniyami psikhofarmakologicheskimi sredstvami. In: *Metody detoksikatsii pri ostrykh otravleniyakh: mat. gorod. nauch.-prakt. konf.* Moscow: NII SP im. N.V. Sklifosovskogo Publ.; 2010. (Trudy instituta, V. 214). p. 16–18. (In Russ.).
11. Kostomarov LG. Narusheniya gemodinamiki i ikh korrektsiya pri ostrykh zabollevaniyakh khimicheskoy etiologii. In: Luzhnikov EA. (ed.) *Neotlozhnaya klinicheskaya toksikologiya*. Moscow: Medpraktika-M Publ.; 2007. p. 95–104. (In Russ.).
12. Bryusov PG, Brutko GV. Enteral'naya korrektsiya gemodinamiki pri massovoy krovopote. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1998;(1):39–43. (In Russ.).
13. Yershova IB, Mochalova AA, Chernousova SN, Khatnyuk VA, Kolomina TB. Relevance of oral rehydration as a natural method of compensation of fluid and electrolyte balance in the body. *Child's health*. 2012;8(43):105–107. (In Russ.).
14. Matkevich VA, Potskhveriya MM, Goldfarb YuS, Simonova AY. Violations of homeostasis parameters in acute poisonings and ways of their correction. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2018;150(3):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-3-18-26>
15. Nawrocka-Bogusz H, Marcinkowska-Gapińska A. The effect of pulsed IR-light on the rheological parameters of blood in vitro. *Biorheology*. 2014;51(1):71–79. PMID: 24898338 <https://doi.org/10.3233/BIR-140662>
16. Tsikouras P, Niesigk B, von Tempelhoff GF, Rath W, Schelkunov O, Daragó P, et al. Blood rheology during normal pregnancy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;69(1–2):101–114. PMID:29758932 <https://doi.org/10.3233/CH-189104>
17. Stolyar MA, Olkhovskiy IA. On issue of detection of limits of normal reaction of thrombocytes in testing of impedance agregometry. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016;(6):359–363. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-6-359-363>
18. Baskurt OK, Meiselman HJ. Erythrocyte aggrtment: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;53(1–2):23–37. PMID: 22975932 <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1573>
19. Sokolova IA. Erythrocyte aggregation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(4):4–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-4-4-26>
20. Muravev AV, Cheporov SV. *Gemoreologiya (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty reologii krovi)*. Yaroslavl: YaGPU Publ.; 2009. (In Russ.).
21. Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ, (eds.). *Handbook of hemorheology and hemodynamics*. Amsterdam: IOS Press; 2007.
22. Adderley SP, Sprague RS, Stephenson AH, Hanson MS. Regulation of cAMP by phosphodiesterases in erythrocytes. *Pharmacol Rep*. 2010;62(3):475–482. PMID: 20631411 [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(10\)70303-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70303-0)
23. Salazar Vázquez BY, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1–4):29–36. PMID: 22214675 <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1454>
24. Tsai AG, Intaglietta M. High viscosity plasma expanders: Volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger. *Biorheology*. 2001;38(2–3):229–237. PMID: 11381177
25. Belova MV, Ilyashenko KK, Luzhnikov EA. Oxidative stress in emergency toxicology. *General Reanimatology*. 2009;5(6):40. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-40>
26. Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(1):H222–236. PMID: 11123237 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.1.H222>
27. Namgung B, Ng YC, Nam J, Leo HL, Kim S. Alteration of blood flow in a venular network by infusion of dextran 500: evaluation with a laser speckle contrast imaging system. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140038. PMID: 26466371 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140038>
28. Barshtein G, Ben-Ami R, Yedgar S. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(4):743–752. PMID: 17605652 <https://doi.org/10.1586/14779072.5.4.743>
29. Goldsmith HL, Bell DN, Spain S,

McIntosh FA. Effect of red blood cell sand their aggregates on platelets and white cells in flowing blood. *Biorheology*. 1999;36(5-6):461–468. PMID: 10818647

30. Alekhnovich AV, Ivanov VB, Ilyashenko KK, Elkov AN. *Kompensatornye mekhanizmy i prispособitel'nye protsessy pri ostrykh otravleniyakh psikhotropny-*

mi preparatami. 2nd ed. Moscow: Vash poligraficheskiy partner Publ.; 2022. (In Russ.).

Информация об авторах

**Михаил Михайлович
Поцхверия**

канд. мед. наук, заведующий научным отделением острых отравлений и сомато-психиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; врач токсиколог ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, PotskhveriyaMM@sklif.mos.ru
25% – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи

**Капиталина Константиновна
Ильяшенко**

проф., д-р мед. наук, научный консультант отделения острых отравлений и сомато-психиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0001-6137-8961>, IlyashenkoKK@sklif.mos.ru
30% – разработка концепции и дизайна исследования, составление черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи

**Мария Владимировна
Белова**

доцент, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и сомато-психиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>, BelovaMV@sklif.mos.ru
15% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных

**Анастасия Юрьевна
Симонова**

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и сомато-психиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>, SimonovaAU@sklif.mos.ru
15% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных

**Елена Евгеньевна
Биткова**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-6066-830X>, BitkovaEE@sklif.mos.ru
15% – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных

Information about the authors

Mikhail M. Potskhveriya	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Toxicologist, Scientific and Practical Toxicology Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-0117-8663 , PotskhveriyaMM@sklif.mos.ru 25%, research concept and design, final approval of the manuscript
Kapitalina K. Ilyashenko	Prof., Dr. Sci. (Med.), Scientific Consultant, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Leading Researcher, Scientific and Practical Toxicology Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-6137-8961 , IlyashenkoKK@sklif.mos.ru 30%, research concept and design, manuscript drafting, final approval of the manuscript
Mariya V. Belova	Assoc. Prof., Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, https://orcid.org/0000-0002-0861-5945 , BelovaMV@sklif.mos.ru 15%, collection and processing of material, analysis and interpretation of data
Anastasiya Yu. Simonova	Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Senior Researcher, Scientific and Practical Toxicology Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-4736-1068 , SimonovaAU@sklif.mos.ru 15%, collection and processing of material, analysis and interpretation of data
Elena E. Bitkova	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-6066-830X , BitkovaEE@sklif.mos.ru 15%, collection and processing of material, analysis and interpretation of data

Статья поступила в редакцию 11.03.2022;
одобрена после рецензирования 04.04.2022;
принята к публикации 29.06.2022

The article was received on March 11, 2022;
approved after reviewing April 4, 2022;
accepted for publication June 29, 2022