

Роль синтетического аналога лей-энкефалина в регуляции системного воспалительного ответа и профилактике ОРДС при тяжелой сочетанной травме

А. Ю. Рыжков¹, В. В. Антонова^{1*}, Р. А. Черпаков^{1,2}, Е. А. Черневская¹,
А. К. Шабанов^{1,2}, Д. А. Остапченко^{1,3}, М. А. Магомедов^{3,4}, О. А. Гребенчиков¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

Для цитирования: А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков, Е. А. Черневская, А. К. Шабанов, Д. А. Остапченко, М. А. Магомедов, О. А. Гребенчиков. Роль синтетического аналога лей-энкефалина в регуляции системного воспалительного ответа и профилактике ОРДС при тяжелой сочетанной травме. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 4–13. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-4-13> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Антонова Виктория Витальевна, victoryant.sci@gmail.com

Резюме

Цель исследования — изучить влияние синтетического аналога лей-энкефалина на динамику маркеров воспалительного ответа и органную дисфункцию у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Материалы и методы. Выполнили проспективное клиническое исследование с историческим контролем на двух клинических базах: ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ и НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. В исследование включили мужчин и женщин с тяжелой сочетанной травмой, в возрасте от 18 до 70 лет оценкой тяжести по шкале ISS 18–44 баллов. Всем пациентам проводили комплекс лечебно-диагностических мероприятий согласно современным международным, общероссийским, локальным протоколам и клиническим рекомендациям Российского общества хирургов «Сочетанная и множественная травма, сопровождающаяся шоком (Политравма)» от 2022 г. В основной группе лечение дополняли продленной инфузией исследуемого препарата через шприцевой дозатор с первого часа поступления пациента в течение 72 ч в соответствии с протоколом исследования. Оценивали влияние продленной инфузии препарата на лабораторные показатели: кортизол, прокальцитонин, интерлейкин 6, NTProBNP и уровень лейкоцитов. Лабораторный скрининг проводили до начала лечения, спустя 24 и 72 ч, а также на 7-е сут. Также оценивали динамику состояния пациентов по прогностическим шкалам APACHE II, SOFA и SAPS II, % развития органной дисфункции (почечной, дыхательной, сердечно-сосудистой), частоту возникновения септических осложнений и летальных исходов.

Результаты. Пациенты, которые получали препарат, имели значимо меньшие концентрации маркеров системного воспалительного ответа через сутки наблюдения, чем пациенты контрольной группы, а именно — PCT ($p=0,001$) и IL-6 ($p=0,010$). Также снизилась частота развития ОРДС ($p=0,011$). Острое повреждение почек статистически незначимо ($p=0,349$) развивалось чаще в группе контроля. Длительность госпитализации составила — 35 (17; 51) дней в группе контроля в сравнении с 18 (14; 30) днями в основной группе ($p=0,140$).

Заключение. Применение синтетического аналога лей-энкефалина позволило уменьшить продукцию таких ключевых маркеров системного воспалительного ответа, как PCT и IL-6, и снизить концентрацию PCT в первые сутки лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой. В основной группе реже развивался ОРДС, значимой разницы частоты развития ОПП, ОШН и инфекционных осложнений между группами не выявили.

Ключевые слова: синтетический аналог лей-энкефалина; даларгин; системный воспалительный ответ; сочетанная травма; ОРДС; интенсивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Role of Leu-Enkephalin Synthetic Analogue in Regulation of Systemic Inflammatory Response and Prevention of ARDS in Severe Combined Injury

Alexander Y. Ryzhkov¹, Victoria V. Antonova^{1*}, Rostislav A. Cherpakov^{1,2},
Ekaterina A. Chernevskaya¹, Aslan K. Shabanov^{1,2}, Dmitry A. Ostapchenko^{1,3},
Marat A. Magomedov^{3,4}, Oleg A. Grebenchikov¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow City Health Department,
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study. To study the effect of ley-enkephalin synthetic analogue on the dynamics of inflammatory response markers and organ dysfunction in patients with severe combined trauma.

Materials and methods. A prospective clinical study with historical control from two clinical centers — N. I. Pirogov State Clinical Hospital No. 1 and N.V. Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine — included men and women with severe combined trauma and the ISS scores values of 18–44, aged 18 to 70 years. Diagnostic and therapeutic approaches in all patients followed current international, national & local protocols and 2022 clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons «Combined and multiple trauma in combination with shock (Polytrauma)». In the study group, treatment was supplemented with extended (72 hours from the admission) infusion of the test drug through a syringe dispenser following the study protocol. Effects of the test drug prolonged infusion were evaluated for the following laboratory parameters: levels of cortisol, procalcitonin, interleukin 6, NTproBNP and leukocyte count. Laboratory tests were performed at 4 time points: prior to test drug infusion, 24 hours and 72 hours after initiation of infusion, and on Day 7. The study evaluated patient's dynamics using APACHE II, SOFA and SAPS II scales and percentage of patients developing organ dysfunction (renal, respiratory, cardiovascular), rates of sepsis complications and mortality.

Results. Patients who received the test drug had significantly lower concentrations of systemic inflammatory response markers, i. e. PCT ($P=0.001$) and IL-6 ($P=0.010$) after 24 hours of follow-up vs the control group patients. The incidence of ARDS has also decreased in the study group ($P=0.011$ vs control). Acute kidney injury (AKI) rate was insignificantly higher in the control group ($P=0.349$). The duration of hospital stay in the control group was 35 (17; 51) days vs 18 (14; 30) days in the study group ($P=0.140$).

Conclusion. The use of ley-enkephalin synthetic analogue inhibits production of such key systemic inflammatory response markers as PCT and IL-6, and reduces PCT concentrations within 24 hours in patients with severe combined trauma. ARDS developed less frequently in the study group, but there was no significant difference in the incidence of AKI, AHF and infectious complications between the groups.

Keywords: *synthetic analogue of leu-enkephalin; daltargin; systemic inflammatory response; combined trauma; ARDS; intensive care.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Существенные реформы, произошедшие в организации оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой, привели к оптимизации логистики тяжелых и крайне тяжелых пациентов, значительному снижению частоты летальных исходов. Однако, травма по-прежнему наносит колоссальный социальный и экономический ущерб, являясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности среди людей трудоспособного возраста [1, 2].

Летальность при тяжелой сочетанной травме в зависимости и доступности экстренной медицинской и высокотехнологичной помощи, по разным данным, варьирует от 15% в развитых регионах мира до почти 60% — в развивающихся [3, 4]. Ежегодно в результате политравмы погибает почти 6 млн человек [5].

В России же летальность при ТСТ составляет от 35 до 80%, существенно варьируя в зависимости от характера повреждений [6]. Анализ структуры летальности при политравме показывает уменьшение доли острой кровопотери при неизменной частоте развития инфекционных осложнений и синдрома полиорганной не-

достаточности (СПОН) [7, 8]. В патогенезе формирования полиорганной недостаточности ведущую роль играют такие процессы, как синдром системного воспалительного ответа, оксидативный дистресс и, как следствие, эндотелиальная дисфункция [9].

На сегодняшний день поиск лекарственных средств, предотвращающих развитие подобных осложнений, приводящих в конечном счете к развитию органной дисфункции, представляет собой первостепенную задачу анестезиологии-реаниматологии. Данные недавних экспериментальных исследований эффектов синтетического аналога лей-энкефалина (даларгина) убедительно показали его противовоспалительные и эндотелиопротекторные свойства [10, 11]. Полученные свидетельства таргетного влияния препарата на основные звенья формирования СПОН явились предпосылкой клинических исследований у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Цель исследования — изучить влияние синтетического аналога лей-энкефалина на динамику маркеров воспалительного ответа и органную дисфункцию у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Материал и методы

Выполнили проспективное клиническое исследование с историческим контролем на двух клинических базах: ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ и НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ.

В исследование включили мужчин и женщин с тяжелой сочетанной травмой в возрасте от 18 до 70 лет, оценкой тяжести по шкале ISS 18–44 баллов, не имевших инфекционных заболеваний за последний месяц и давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании (рис. 1).

Критериями исключения из исследования являлись наличие:

- инфекционных заболеваний за последний месяц,
- инфарктов или инсультов в предшествующие 6 месяцев,
- факта перевода из другого стационара через 24 и более часов после сочетанной травмы,
- комбинированной травмы,
- массивного разможения мягких тканей,
- морбидного ожирения (индекс массы тела более 35 кг/м²),
- потребности в инотропной и вазопрессорной поддержки, оцененной по шкале Vasoactive-Inotropic Score (VIS) [10] более 10 баллов,
- почечной недостаточности в анамнезе,
- уровня сознания по шкале комы Глазго менее 10 баллов,
- отягощенного аллергологического анамнеза,
- лекарственной непереносимости,
- повышенной чувствительности к компонентам препарата,
- ВИЧ/СПИД,
- психических, физических и прочих причин, не позволяющих пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.

Всем пациентам проводили комплекс лечебно-диагностических мероприятий, согласно современным международным, общероссийским, локальным протоколам и клиническим рекомендациям Российского общества хирургов «Сочетанная и множественная травма, сопровождающаяся шоком (Политравма)» от 2022 г. В основной группе лечение дополняли продолженной инфузией исследуемого препарата через шприцевой дозатор с первого часа поступления пациента в течение 72 ч в соответствии с протоколом исследования (рис. 2).

Контрольные точки анализа крови для определения маркеров системного воспалительного ответа определили, как 0 (до начала введения исследуемого препарата), 24, 72 ч и 7-е сут. Цельную кровь получали из центральной вены с помощью вакуумной системы для забора крови в пробирки Vacutainer® SSTTM II Advance. Сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови при 1500 g в течение 15 мин. Для определения биомаркеров сыворотку разливали

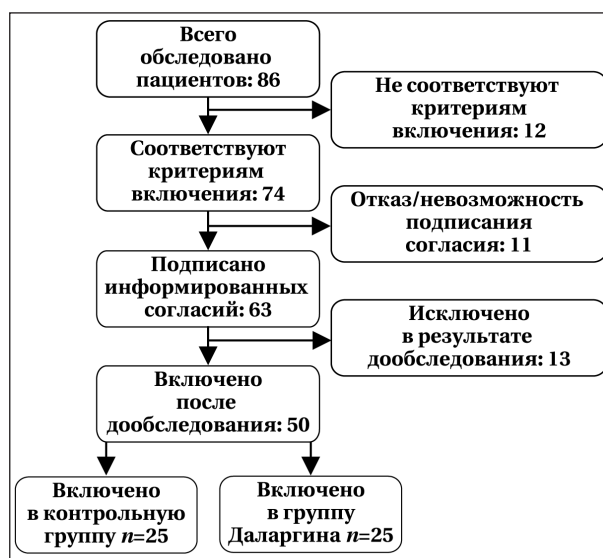


Рис. 1. Схема набора пациентов в исследование.

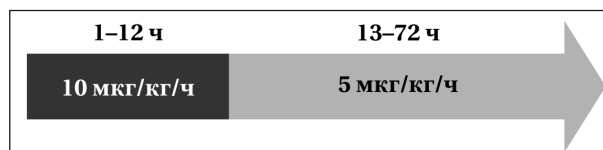


Рис. 2. Схема введения синтетического аналога лей-энкефалина (даларгина) в основной группе.

по 500 мкл в одноразовые пробирки типа эппендорф, замораживали и хранили до начала исследования при –20°C.

Образцы сыворотки крови объемом 200 мкл использовали для определения концентраций: прокальцитонина (PCT), интерлейкина-6 (IL-6) и кортизола с использованием соответствующих наборов реактивов (Roche Diagnostics; Швейцария). Биомаркеры измеряли на автоматическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobas e411 (Roche; Швейцария).

Исследование провели согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013 г.) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (от 19.06.2003 г. № 266). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» 23 декабря 2021 г., протокол № 5/21/7. Всего в исследование включили данные 119 пациентов: 57 из группы лечения даларгином и 62 из группы исторического контроля.

Учитывая систематическое смещение (bias), присущее исследованиям с историческим контролем, провели псевдорандомизацию методом propensity score matching (PSM). Для расчета индекса склонности (propensity score) использовали логистическую регрессию, для подбора — метод ближайшего соседа

Таблица 1. Сравнение половозрастных характеристик и показателей шкал в группах.

Параметр, ед. изм.	Значения параметров в группах		<i>p</i> -value
	Контроль, <i>n</i> =25	Даларгин, <i>n</i> =25	
Возраст, лет	34 (IQR 30–48)	35 (IQR 32–49)	0,691
Пол, М	15 (60%)	14 (56%)	0,774
ISS, баллы	34 (IQR 27–36)	29 (IQR 25–36)	0,697
APACHE II — 1-е сутки	16 (IQR 9–23)	16 (IQR 11–23)	0,946
SAPS II — 1-е сутки	30 (IQR 19–38)	35 (IQR 23–41)	0,351

(допуск на совпадение 0,008). Проверили сбалансированность ковариаций в группах внутри страт по индексу склонности, используя стандартизованные разности и графики распределения индекса склонности.

После проведенной псевдорандомизации в исследование включили 50 пациентов, 25 в группу, получавших даларгин (основную), и 25 в группу контроля, из них — 14 мужчин и 11 женщин в основной группе, 15 мужчин и 10 женщин — в контрольной ($p=0,774$), медиана возраста составила 35 (IQR 32–49) лет и 34 (IQR 30–48) лет ($p=0,691$), соответственно. Все пациенты с тяжелой сочетанной травмой получали лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ и ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ в период 2022–2023 гг. Для определения тяжести повреждений и состояния использовали шкалы: ISS, APACHE II, SAPS II. Средний балл по шкале ISS составил 29 (IQR 25–36) и 34 (IQR 27–36) ($p=0,697$), APACHE II — 16 (IQR 11–23) и 16 (IQR 9–23) ($p=0,946$) и SAPS II — 35 (IQR 23–41) и 30 (IQR 19–38) ($p=0,351$) в основной группе и группе контроля, соответственно (табл. 1).

Преобладающим механизмом получения травмы пациентами было падение с высоты (кататравма), на втором месте по частоте — поездная травма, третье место разделили дорожно-транспортные происшествия (ДТП) и иные причины (бытовая травма, производственная травма и т. д.) (рис. 3).

Статистические методы. Данные копили и анализировали с использованием табличного процессора «Microsoft Office Excel 2019». Количественные данные описали в формате *Me* (*Q1*; *Q3*), где *Me* — медианное значение, *Q1* — первый квартиль (25-й процентиль) и *Q3* — третий квартиль (75-й процентиль). Частотные

данные — в формате *N* (%), где *N* — абсолютное количество наблюдений в группе, а % — процент числа наблюдений в группе.

Соответствие полученных данных нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Распределение большей части количественных не связанных переменных значимо отличалось от нормального, поэтому межгрупповые различия оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Частотные переменные в несвязанных группах сравнивали с помощью критерия χ^2 либо же точного теста Фишера (в случаях, когда частота исхода была менее 10%). Силу взаимосвязи между параметрами оценивали с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический двусторонний уровень значимости *p* установили на уровне 0,05. В процессе статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1 Armonk, NY: IBM Corp), а также MedCalc® Statistical Software version 20.305 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023), для создания графиков динамики, точечных диаграмм и табличного представления — программную платформу «Microsoft Office Excel 2019».

Результаты

Влияние синтетического аналога лей-энкефалина на лабораторные показатели и клинические исходы у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Пациенты, которые получали даларгин, имели значимо меньшие концентрации маркеров системного воспалительного ответа через сутки наблюдения, чем пациенты контрольной группы, а именно — PCT ($p=0,001$) и IL-6 ($p=0,010$). Разница концентрации PCT через сутки наблюдения в сравнении с исходными показателями (Δ PCT 24 ч — 0 ч) была также значимо меньше в основной группе в абсолютных величинах ($p<0,001$) (табл. 2, рис. 4).

Что касается органной дисфункции в раннем посттравматическом периоде, то в основной группе отметили меньшую частоту развития ОРДС, чем в контрольной ($p=0,011$). При этом острое повреждение почек (ОПП) статистически незначимо ($p=0,349$) развивалось чаще в группе контроля (16%), чем в группе даларгина (4%) (табл. 3). Длительность госпитализации составила — 35 (17; 51) дней в группе контроля в сравнение с 18 (14; 30) днями в основной группе ($p=0,140$) (табл. 3).

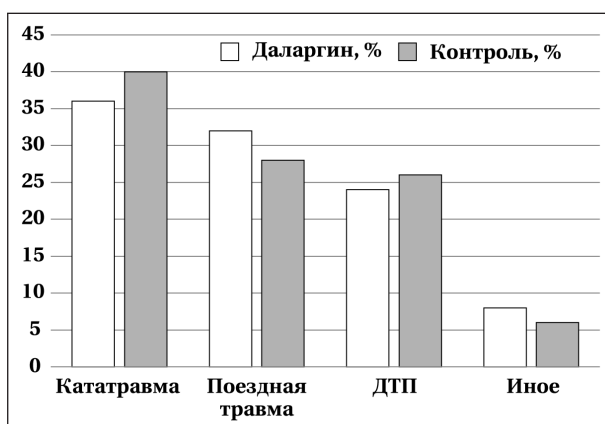


Рис. 3. Распределение пациентов в группах по механизму получения травмы.

Таблица 2. Влияние синтетического аналога лей-энкефалина на лабораторные показатели у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Параметр, ед. изм.	Значения параметров в группах		p-value
	Контроль, n=25	Даларгин, n=25	
Кортизол 0 ч, нмоль/л	778,1 (665; 821,4)	687,9 (646,7; 803)	0,256
Кортизол 24 ч, нмоль/л	501,2 (414,7; 710,5)	435,4 (296; 614,8)	0,318
Кортизол 72 ч, нмоль/л	410 (301,3; 489,7)	474,2 (316,5; 517)	0,273
Кортизол 7 д., нмоль/л	683,3 (577,2; 732,7)	666 (557,6; 768)	0,982
PCT 0 ч, нг/мл	0,13 (0,07; 0,23)	0,12 (0,07; 0,27)	0,912
PCT 24 ч, нг/мл	1,5 (0,98; 2,77)	0,46 (0,38; 1,75)	0,001*
PCT 72 ч, нг/мл	0,42 (0,16; 1,01)	0,19 (0,07; 0,56)	0,119
PCT 7 д., нг/мл	0,05 (0,03; 0,35)	0,07 (0,03; 0,21)	0,940
IL6 0 ч	188 (151,4; 215)	164,5 (123,6; 210,9)	0,322
IL6 24 ч	111,9 (87,7; 165,8)	75,9 (54; 114,7)	0,010*
IL6 72 ч	48,7 (30; 102,4)	49,8 (15,9; 79,1)	0,470
IL6 7 д.	18,5 (12,6; 47,65)	19,75 (10; 71,23)	0,689
ΔPCT 24 ч — 0 ч, нг/мл	1,23 (0,86; 1,93)	0,3 (0,1; 1,02)	<0,001*
ΔPCT 72 ч — 0 ч, нг/мл	0,29 (–0,04; 0,91)	0,04 (–0,03; 0,53)	
ΔPCT 72 ч — 0 ч, нг/мл	0,29 (–0,04; 0,91)	0,04 (–0,03; 0,53)	0,230
ΔPCT 7 д. — 0 ч, нг/мл	–0,04 (–0,14; 0,16)	–0,04 (–0,11; 0)	
ΔPCT 7 д. — 0 ч., нг/мл	–0,04 (–0,14; 0,16)	–0,04 (–0,11; 0)	0,763
ΔIL6 24–0 ч	–51 (–79,2; –21,2)	–58,7 (–100,8; –20,4)	
ΔIL6 24 ч — 0 ч	–51 (–79,2; –21,2)	–58,7 (–100,8; –20,4)	0,421
ΔIL6 72 ч — 0 ч	–111,4 (–146,3; –55,5)	–88,8 (–135,6; –46,6)	
ΔIL6 72 ч — 0 ч	–111,4 (–146,3; –55,5)	–88,8 (–135,6; –46,6)	0,476
ΔIL6 7 д. — 0 ч	–145,1 (–188,9; –84,4)	–110,05 (–162,2; –86)	
NTProBNP 0 ч, пг/мл	82,85 (59,3; 187,3)	73,3 (41,5; 104,75)	0,173
NTProBNP 24 ч, пг/мл	299,5 (123,7; 398,5)	198,7 (105,9; 318)	0,126
NTProBNP 72 ч, пг/мл	456,35 (202,3; 723,4)	483,4 (278,9; 732,1)	0,765
NTProBNP 7 д., пг/мл	99,3 (75,2; 200,7)	112,9 (79,7; 290,2)	0,581
WBC 1 с, 10 ⁹ /литр	13,9 (13; 14,7)	13,9 (12,8; 14,5)	1,000
WBC 3 с, 10 ⁹ /литр	9,9 (8,3; 13)	9,7 (8,5; 12)	0,742
WBC 7 с, 10 ⁹ /литр	7 (6,5; 9)	7,2 (6,6; 7,9)	0,851
ΔNTProBNP 24 ч — 0 ч, пг/мл	153,75 (35,9; 255,1)	119,8 (42,8; 246,75)	0,859
ΔNTProBNP 72 ч — 0 ч, пг/мл	346,7 (135,3; 500,8)	365,75 (208; 576,55)	0,509
ΔNTProBNP 7 д.–0 ч., пг/мл	13,4 (3,5; 120,6)	39,3 (22,1; 254,56)	0,124
ΔWBC 3 с. — 1 с., 10 ⁹ /л	–2,95 (–5,2; –1,55)	–2,75 (–4,9; –1,7)	1,000
ΔWBC 7 с. — 1 с., 10 ⁹ /л	–5,3 (–6,7; –4,6)	–6 (–7; –4,15)	0,729
ΔWBC 7 с. — 3 с., 10 ⁹ /л	–1,6 (–3; –0,9)	–2,05 (–2,7; –0,9)	0,832

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — p-value<0,05.

Таблица 3. Влияние синтетического аналога лей-энкефалина на клиническое течение тяжелой сочетанной травмы.

Параметр, ед. изм.	Значения параметров в группах		p-value
	Контроль, n=25	Даларгин, n=25	
Группа (даларгин), %	0 (0%)	25 (100%)	NA
Мужчины, %	15 (60%)	14 (56%)	0,774
ОПП, %	4 (16%)	1 (4%)	0,349
ОРДС, %	9 (36%)	1 (4%)	0,011*
ОСН, %	3 (12%)	2 (8%)	0,999
Пневмония, %	14 (56%)	9 (36%)	0,156
Менингоэнцефалит, %	6 (24%)	4 (16%)	0,725
Сепсис, %	5 (20%)	3 (12%)	0,306
Летальный исход, %	6 (24%)	4 (16%)	0,725
Возраст, лет	34 (31; 44)	35 (32; 45)	0,691
ISS, балл	34 (27; 35)	29 (25; 36)	0,697
APACHEII	16 (10; 22)	16 (12; 22)	0,946
SAPS 1 сут, балл	30 (19; 37)	35 (24; 40)	0,351
SAPS 3 сут, балл	19 (14; 26)	19 (15; 28)	0,662
SAPS 7 сут, балл	10 (6; 13)	7 (4; 11)	0,08
ΔSAPS 3 с — 1 с	–11 (–12; –5)	–10 (–14; –8)	0,613
ΔSAPS 7 с — 1 с	–16 (–25; –12)	–23 (–26,5; –14)	0,115
ΔSAPS 7 с — 3 с	–5,5 (–11; –4)	–11 (–15,5; –4,5)	0,178
Длительность госпитализации, сут	35 (17; 51)	18 (14; 30)	0,140
Длительность госпитализации выживших пациентов, сут	38 (26; 53)	18 (14,5; 32)	0,011*
Длительность госпитализации умерших пациентов, сут	8,5 (3,75; 36,5)	15 (6,25; 86)	0,524
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут	12 (5; 20)	5 (4; 14)	0,239
Длительность госпитализации в ОРИТ выживших пациентов, сут	12 (6; 21)	5 (3; 12)	0,088
Длительность госпитализации в ОРИТ умерших пациентов, сут	8,5 (3,75; 36,5)	15 (6,25; 86)	0,524
Длительность ИВЛ, сут	2 (1; 4)	2 (0; 5)	0,702

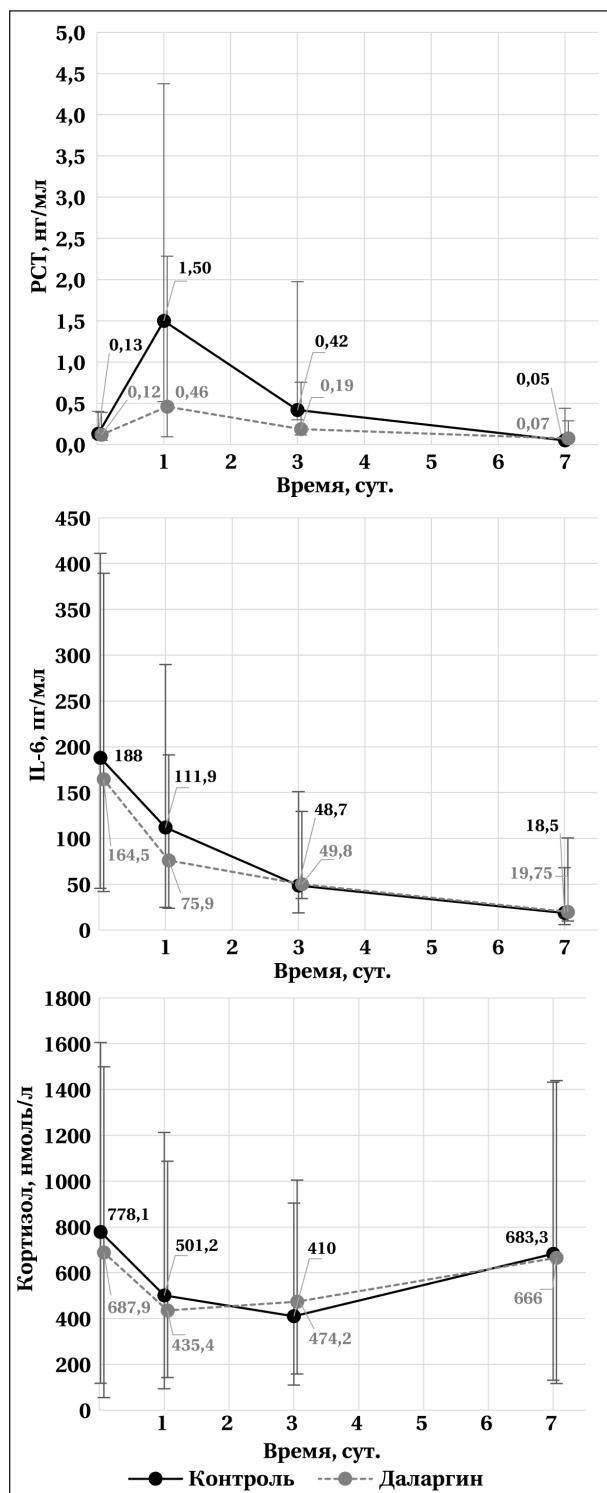


Рис. 4. Оценка динамики лабораторных показателей в группах сравнения.

Корреляционный анализ лабораторных показателей. В соответствии с классическим подходом к интерпретации значения коэффициента корреляции Спирмена r_s некоторые взаимосвязи определили, как сильные — например: IL-6 24 ч и ПСТ 24 ч ($p < 0,001$, $r_s = 0,73$), IL-6 24 ч и ПСТ 72 ч ($p < 0,001$, $r_s = 0,71$), IL-6 72 ч и ПСТ 72 ч ($p < 0,001$, $r_s = 0,74$), WBC 3 с и IL-6 72 ч ($p < 0,001$, $r_s = 0,71$). Эти данные подтвердили выраженную

взаимосвязь IL-6 и ПСТ на всех этапах исследования и отражали динамику развития воспалительного ответа (рис. 5, 6).

Обсуждение

Полиорганная недостаточность является одной из основных причин поздней летальности у пациентов с тяжелой сочетанной травмой [12, 13]. По данным недавнего мета-анализа, включившего в себя 17 исследований у 24 267 пациентов, частота ОПП у пациентов с политравмой составляет 20,4% [14]. По данным ретроспективного исследования, включившего в себя 2704 пациентов политравмой у 432 (16%), развился ОРДС. Из них, согласно Берлинским дефинициям, у 100 (23%) — легкий, 176 (41%) — умеренный, и у 156 (36%) — тяжелый [15]. Представляют также интерес данные недавнего проспективного исследования у 297 пациентов с ТСТ, с оценкой по шкале ISS 29 (22–35) баллов, причем у 25% были диагностированы СПОН: 45% пациентов развились инфекционные осложнения госпитальной летальность составила 15% [16].

Патогенез органной дисфункции при ТСТ во многом зависит от длительности и тяжести системной гипоперфузии органов и тканей, что во многом определяет риск развития системной воспалительной реакции в раннем посттравматическом периоде [17, 18]. Инициация воспалительного ответа, вызванная повреждением ткани, опосредуется «сигналами опасности», к которым относятся молекулярные структуры, образующиеся в результате повреждения собственных тканей (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [19]. Дальнейшая активация нейтрофилов и макрофагов с вовлечением эндотелия в воспалительный каскад, способствует развитию органной дисфункции [11].

В ряде недавних работ показано значимое увеличение в первые сутки после ТСТ таких маркеров воспалительного ответа, как ПСТ, IL-6, CRP [20, 21].

Важно отметить, что в недавнем мета-анализе исследований, посвященных прогностическому значению ПСТ у пациентов с ТСТ, было убедительно показано, что пиковый уровень ПСТ в 1-е сутки после травмы можно использовать в качестве раннего предиктора развития полиорганной недостаточности и летального исхода [22]. Другой мета-анализ, основанный на данных, полученных у 775 пациентов с политравмой, показал, что сывороточная концентрация IL-6 в первые часы после травмы является хорошим предиктором посттравматических осложнений, особенно полиорганной недостаточности и летальности [23]. Эти исследования доказывают, насколько важна роль избыточного воспалительного ответа в патогенезе органной дисфункции при ТСТ и на-

Рис. 5. Корреляционный анализ лабораторных показателей — значения p -value критерия корреляции Спирмена.
Примечание. Зеленая заливка ячейки — статистически значимая корреляция.

Рис. 6. Корреляционный анализ лабораторных показателей — значения r_s коэффициента Спирмена.
Примечание. Теплые тона — положительная корреляция; холодные тона — отрицательная корреляция; нз — корреляция статистически не значима.

Прошло более 35 лет после внедрения в клиническую практику синтетического аналога лей-энкефалина (даларгина) с μ - и δ -опиоидной активностью, представляющего собой гексапептид с последовательностью аминокислот Тир-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg [27]. Даларгин на сегодняшний день разрешен к клиническому

применению только для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, и острого панкреатита в составе комплексной терапии.

На сегодняшний день в ряде работ *in vitro* показан защитный эффект даларгина на эндотелий [28] и противовоспалительный эффект на активированные ЛПС и формилпептидом (fMLP) нейтрофилы [29]. В недавних исследованиях *in vivo* также были подтверждены противовоспалительные свойства синтетического аналога лей-энкефалина в на модели острого респираторного дистресс-синдрома у мышей, которые выражались в снижении IL-6 в крови и летальности [30, 31].

Выполненное исследование подтвердило предположение о возможности использования даларгина у пациентов с ТСТ для уменьшения выраженности воспалительного ответа, о чем убедительно свидетельствовало значимое снижение концентрации IL-6 и PCT в первые сутки после травмы. Получили также обнадеживающие данные о снижении частоты развития ОРДС в раннем посттравматическом периоде. В тоже время инфузия даларгина не оказала влияния на выраженность симпатoadреналового ответа организма на тяжелое травматическое повреждение.

Важно отметить, что на сегодняшний день выполнен только ряд небольших РКИ, в одном из которых было показано улучшение клинических исходов при применении даларгина у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом средней и тяжелой степени на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения [32], в другом — значимое снижение маркеров оксидантного стресса у пациентов с ТСТ [33].

Также в некотором роде «Terra Incognita» остается влияние даларгина на динамику маркера повреждения миокарда — NT-ProBNP. Не-

сомненна выраженная корреляция уровня данного белка с маркерами воспаления (IL-6 и PCT), однако, вероятнее всего, его увеличение связано не со столь очевидными процессами, как альтеративные изменения на фоне сочетанной травмы. Учитывая важную роль развития как острого, так отсроченного повреждения миокарда в ухудшении прогнозов течения полиорганной недостаточности, оценка влияния даларгина на уровень натрийуретического пептида и процессы, которые за этим стоят, является крайне перспективным и важным направлением дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. Выборка из 50 пациентов с ТСТ из двух московских стационаров является малой (всего по 25 наблюдений в каждой группе) и не может обладать достаточной репрезентативностью для анализа таких важных показателей как исходы лечения и выявление побочных эффектов исследуемого препарата. Не анализировали также отдаленные последствия перенесенной травмы, степень инвалидизации после выписки из стационара.

Закключение

Применение синтетического аналога лей-энкефалина позволило уменьшить продукцию таких ключевых маркеров системного воспалительного ответа, как PCT и IL-6, и снизить концентрацию PCT в первые сутки лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой. В основной группе реже развивался ОРДС, значимой разницы частоты развития ОПП, ОСН и инфекционных осложнений между группами не выявили.

Учитывая результаты исследования, а также накопленный опыт изучения органопротективных свойств синтетического аналога лей-энкефалина, представляется обоснованным организация крупного многоцентрового РКИ его свойств у пациентов с ТСТ.

Литература

1. Collins R. C., Kennedy M. C. Serving families who have served: providing family therapy and support in interdisciplinary polytrauma rehabilitation. *J Clin Psychol.* 2008; 64 (8): 993–1003. DOI: 10.1002/jclp.20515. PMID: 18553369.
2. Абазова И. С., Тутуков И. С., Шомахова Б. Ю., Калабоева М. В. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия пострадавших с сочетанной травмой. *Военная и Тактическая Медицина, Неотложная Медицина.* 2022; 1 (4): 22–25. Abbazova I. S., Tutukov I. S., Shomakhova B. Yu., Kalaboeva M. V. Anesthesiological support and intensive care for victims with combined trauma. *Military and Tactical Medicine, Emergency Medicine=Voennaya i Takticheskaya Meditsina, Neotlozhnaya Meditsina.* 2022; 1 (4): 22–25. (in Russ.). DOI: 10.55359/q7182-9049-8871-d.
3. Aldrian S., Wernhart S., Negrin L., Halat G., Schwendenwein E., Vécsei V., Hajdu S. Epidemiological and economic aspects of polytrauma management in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124 (3–4): 78–84. DOI: 10.1007/s00508-011-0105-x. PMID: 22138762.
4. Бондаренко А. В., Герасимова О. А., Лукьянов В. В., Тимофеев В. В., Круглыхин И. В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы. *Политравма.* 2014; (1): 15–28. Bondarenko A. V., Gerasimova O. A., Lukyanov V. V., Timofeev V. V., Kruglykhin I. V. Composition, structure of injuries, mortality and features of rendering assistance for patients during treatment of polytrauma. *Polytrauma=Polytravma.* 2014; (1): 15–28. (in Russ.).
5. Lecky F. E., Bouamra., Woodford M., Alexandrescu R., O'Brien S. J. Epidemiology of polytrauma. *Damage Control Management in the Polytrauma Patient.* 2010; 13–23. DOI: 10.1007/978-0-387-89508-6_2.
6. Хромов А. А., Гуманенко Е. К., Линник С. А., Кравцов А. Г., Кучеев И. О., Лазутин А. С. Эволюция стратегии и тактики при лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и политравмой. *Современные Проблемы Науки и Образования.* 2021; 6: 185. Khromov A. A., Gumanenko E. K., Linnik S. A., Kravtsov A. G., Kucheev I. O., Lazutin A. S. Evolution of strategy and tactics in treatment of victims with severe combined trauma and polytrauma.

- Current Problems of Science and Education=Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2021; 6: 185. (in Russ.). DOI: 10.17513/spno.31232.
7. Weihs V, Frenzel S, Dedeyan M., Hruska F, Staats K, Hajdu S, Negrin L. L., et al. 25 year experience with adult polytraumatized patients in a European level 1 trauma center: polytrauma between 1995 and 2019. What has changed? A retrospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023; 143 (5): 2409–2415. DOI: 10.1007/s00402-022-04433-1. PMID: 35412071.
 8. Probst C., Pape H.-C., Hildebrand F, Regel G., Mahlke L., Giannoudis P, Krettek C., et al. 30 years of polytrauma care: an analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. *Injury*. 2009; 40 (1): 77–83. DOI: 10.1016/j.injury.2008.10.004. PMID: 19117558.
 9. Шабанов А. К., Евсеев А. К., Горончаровская И. В., Бадыхов С. А., Черпаков Р. А., Кулабухов В. В., Клычникова Е. В., с соавт. Динамика показателей окислительного стресса и апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Политравма*. 2022; 4: 56–65. Shabanov A. K., Evseev A. K., Goroncharovskaya I. V., Badygov S. A., Cherpakov R. A., Kulabukhov V. V., Klychnikova E. V., et al. Dynamics of oxidative stress and apoptosis indicators in patients with severe concomitant injury. *Polytrauma=Polytrauma*. 2022; 4: 56–65. (in Russ.). DOI: 10.24412/1819-1495-2022-4-56-65.
 10. Belletti A., Leroze C. C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (10): 3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117. PMID: 33069558.
 11. Гребенчиков О. А., Долгих В. Т., Прокофьев М. Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния. *Вестник СурГУ Медицина*. 2021; 0 (3 (49)): 51–60. Grebenchikov O. A., Dolgikh V. T., Prokofiev M. D. Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of critical conditions. *Bulletin of SurGU Medicine=Vestnik SurGU. Medicina*. 2021; 0 (3 (49)): 51–60. (in Russ.). DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.
 12. Владимиров Е. С., Иванов П. А., Бадыхов С. А., Попова И. Е., Рей С. И., Алексеечкина О. А., Бердникова Г. А., с соавт. Ранняя диагностика и лечение полиорганной недостаточности у больного с тяжелой сочетанной травмой. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11 (4): 708–717. Vladimirova E. S., Ivanov P. A., Badigov S. A., Popova I. E., Rey S. I., Alekseechkina O. A., Berdnikov G. A., et al. Prognosis, early diagnosis and treatment of multiple organ failure in a patient with severe concomitant trauma. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»=Zhurnal im N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2023; 11 (4): 708–717. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-708-717.
 13. Grigoryev E. V., Shukevich D. L., Plotnikov G. P., Kudryavtsev A. N., Radivilko A. S. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. *Annals of Critical Care*. 2019; 2019 (2): 48–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-48-57.
 14. Haines R. W., Fowler A. J., Kirwan C. J., Prowle J. R. The incidence and associations of acute kidney injury in trauma patients admitted to critical care: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019; 86 (1): 141–147. DOI: 10.1097/TA.0000000000002085. PMID: 30358765.
 15. Daher P, Teixeira P. G., Cooper T. B., Brown L. H., Ali S., Aydelotte J. D., Ford B. J., et al. Mild to moderate to severe: what drives the severity of ARDS in trauma patients? *American Surgeon*. 2018; 84 (6): 808–812. PMID: 29981606.
 16. Van Wessem K. J. P., Hietbrink F, Leenen L. P. H. Attenuation of MODS-related and ARDS-related mortality makes infectious complications a remaining challenge in the severely injured. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020; 5 (1): e000398. DOI: 10.1136/tsaco-2019-000398. PMID: 32154377.
 17. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: региональный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66–89. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (Review, part I). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (2): 66–89. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89.
 18. Остапенко Д. А., Гутников А. И., Давыдова Л. А. Современные подходы к терапии травматического шока (обзор). 2021; 17 (4): 65–76. *Общая реаниматология*. Ostapchenko D. A., Gutnikov A. I., Davydova L. A. Current approaches to the treatment of traumatic shock (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (4): 65–76. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-65-76.
 19. Krysko D. V., Agostinis P, Krysko O., Garg A. D., Bachert C., Lambrecht B. N., Vandebiele P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol*. 2011; 32 (4): 157–164. DOI: 10.1016/j.it.2011.01.005. PMID: 21334975.
 20. Dekker A.-B. E., Krijnen P, Schipper I. B. Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. *World J Crit Care Med*. 2016; 5 (3): 187–200. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i3.187. PMID: 27652210.
 21. Шабанов А. К., Хубутия М. Ш., Булава Г. В., Белобородова Н. В., Кузовлев А. Н., Гребенчиков О. А., Косолапов Д. А., с соавт. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Общая Реаниматология*. 2013; 9 (5): 11. Shabanov A. K., Khubutia M. Sh., Bulava G. V., Beloborodova N. V., Kuzovlev A. N., Grebenchikov O. A., Kosolapov D. A., et al. Time course changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2013; 9 (5): 11. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-11.
 22. Alrawahi A. N., Alhinai F. A., Doig C. J., Ball C. G., Dixon E., Xiao Z., Kirkpatrick A. W. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 390. DOI: 10.1186/s13054-019-2669-1. PMID: 31796098.
 23. Qiao Z., Wang W., Yin L., Luo P., Greven J., Horst K., Hildebrand F. Using IL-6 concentrations in the first 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018; 44 (5): 679–687. DOI: 10.1007/s00068-017-0880-9. PMID: 29138874.
 24. Kwok A. M., Davis J. W., Dirks R. C., Sue L. P., Wolfe M. M., Kaups K. Prospective evaluation of admission cortisol in trauma. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020; 5 (1): e000386. DOI: 10.1136/tsaco-2019-000386. PMID: 32072017.
 25. Kusmenkov T., Braunstein M., Schneider H. J., Biddingmaier M., Prall W. C., Flatz W., Boecker W., et al. Initial free cortisol dynamics following blunt multiple trauma and traumatic brain injury: a clinical study. *J Int Med Res*. 2019; 47 (3): 1185–1194. DOI: 10.1177/0300060518819603. PMID: 30616490.
 26. Walker M. L., Owen P. S., Sampson C., Marshall J., Pounds T., Henderson V. J. Incidence and outcomes of critical illness-related corticosteroid insufficiency in trauma patients. *Am Surg*. 2011; 77 (5): 579–585. PMID: 21679591.
 27. Титов М. А., Виноградов В. А., Беспалова Ж. Д. Даларгин — пептидный препарат с цитопротективным действием. *Биологический Всесоюзный кардиологический центр АМН СССР*. 1985; 8 (2): 72–76. Titov M. A., Vinogradov V. A., Bepalova J. D. Dalargin is a peptide drug with cytoprotective effect. *Biological All-Union Cardiological Scientific Center of the USSR Academy of Medical Sciences*. 1985; 2: 72–76. (in Russ.). PMID: 2998416.
 28. Гребенчиков О. А., Овезов А. М., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Улиткина О. Н., Луговой А. В., Приходько А. С., с соавт. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (2): 60–68.

- Grebenchikov O. A., Ovezov A. M., Skripkin Y. V., Zabelina T. S., Ulitkina O. N., Lugovoy A. V., Prihodko A. S., et al. Synthetic analogue of leu-enkephalin prevents endothelial dysfunction *in vitro*. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (2): 60–68. (in Russ. and Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68.
29. Гребенчиков О. А., Шабанов А. К., Косов А. А., Скрипкин Ю. В., Яворовский А. Г., Лихванцев В. В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (3): 228–235. Grebenchikov O. A., Shabanov A. K., Kosov A. A., Skripkin Y. V., Yavorovsky A. G., Likhvantsev V. V. Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Almanac of Clinical Medicine=Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2019; 47 (3): 228–235. (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026.
 30. Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Гасанов М. Т., Нестеров М. С., Фокин Ю. В., Таболякова Л. А., Алимкина О. В., с соавт. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина*. 2020; 16 (4): 44–51. Karkischenko V. N., Pomytkin I. A., Gasanov M. T., Nesterov M. S., Fokin Y. V., Taboyakova L. A., Alimkina O. V., et al. Prophylactic and therapeutic administration of leutragin increases the survival rate of animals in a model of fatal acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed=Biomeditsina*. 2020; 16 (4): 44–51. (in Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51.
 31. Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Петрова Н. В., Нестеров М. С., Агельдинов Р. А., Зотова Л. В., Колоскова Е. М., с соавт. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом. *Биомедицина*. 2020; 16 (4): 34–43. Karkischenko V. N., Pomytkin I. A., Petrova N. V., Nesterov M. S., Ageldinov R. A., Zotova L. V., Koloskova E. M., et al. Leutragin inhibits expression of cytokines, including interleukin-6, in a «cytokine storm» model in C57BL/6Y mice with induced acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed=Biomeditsina*. 2020; 16 (4): 34–43. (in Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43.
 32. Магомедов М. А., Бурда Н. Г., Мусиков З. Ф., Рыжков А. Ю., Антонова В. В., Черпаков Р. А. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 11–19. Magomedov M. A., Burda N. G., Misikov Z. F., Ryzhkov A. Y., Antonova V. V., Cherpakov R. A. Synthetic Analogue of Leu-Enkephalin in COVID-19 (a prospective clinical study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (4): 11–19. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19.
 33. Антонова В. В., Евсеев А. К., Горончаровская И. В., Рыжков А. Ю., Гребенчиков О. А., Шабанов А. К. Влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (даларгин) на окислительный стресс у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: проспективное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (4): 185–196. Antonova V. V., Evseev A. K., Goroncharovskaya I. V., Ryzhkov A. Y., Grebenchikov O. A., Shabanov A. K. The effect of a tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (Dalargin) on oxidative stress in patients with severe combined trauma: a prospective clinical study. *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2023; (4): 185–196. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474x-2023-4-185-196.

Поступила 09.01.2024
Принята 01.03.2024